

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

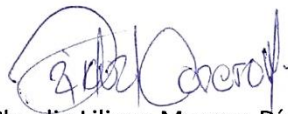
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **CLAUDIA LILIANA MORENO DÍAZ** con C.I. 1718619537 autora del trabajo de graduación intitulado: **"VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS PARA ESTIMACIÓN CLÍNICA DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ESTUDIO COMPARATIVO DE COHORTES. HOSPITAL EUGENIO ESPEJO – SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 2015"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 02 de Mayo del 2016



Claudia Liliana Moreno Díaz

C.I. 1718619537



Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

AUTOR:

MORENO DIAZ CLAUDIA LILIANA, MD

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**

Quito, 2016

**Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación
clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis
Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio
Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de
Medicina Interna 2015.**

AUTOR: CLAUDIA LILIANA MORENO DIAZ, MD.

DIRECTOR DE TESIS: JAIME FERNANDO NARANJO SALTOS, MD.

DIRECTOR METODOLÓGICO: CABEZAS PAMELA, MD, PHD

**Tesis presentada como requisito parcial para optar al
Título de Especialista en Medicina Interna**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**

Quito, 2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE CONTENIDOS	IV
AGRADECIMIENTOS.....	VIII
GLOSARIO DE TERMINOS.....	IX
CAPITULO I	
RESUMEN..	XI
CAPITULO II	
INTRODUCCION	1
CAPITULO III	
3.1 PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL TEMA	
3.1.1 Justificación.....	3
3.1.2 Interrogante de la Investigación.....	5
3.2 OBJETIVOS	
3.2.1 Objetivo general.....	6
3.2.2 Objetivos específicos.....	6
CAPÍTULO IV	
MARCO TEORICO	
4.1 ARTRITIS REUMATOIDEA	
4.1.1 Epidemiología.....	7
4.1.2 Fisiopatología.....	8
4.1.3 Diagnóstico.....	9
4.1.4 Manifestaciones clínicas.....	10
4.1.5 Subtipos de Artritis Reumatoidea.....	12
4.1.6 Evidencia por imagen.....	12
4.1.7 Riesgo cardiovascular.....	13
4.1.7.1 Factores clásicos de riesgo cardiovascular	
4.1.7.1.1 Tabaco.....	16
4.1.7.1.2 Hipertensión arterial.....	17
4.1.7.1.3 Dislipidemia.....	18

4.1.7.1.4 Diabetes.....	20
4.1.7.2 Escalas pronósticas de Riesgo cardiovascular.....	20
4.1.8 Evidencia ecográfica	
4.1.8.1 Medición íntima media.....	22
4.1.8.2 Placa aterosclerótica.....	24
4.1.9 Reactantes de fase aguda	
4.1.9.1 Proteína C reactiva.....	26
4.1.9.2 Velocidad de eritrosedimentación.....	27
4.1.9.3 Factor reumatoideo.....	27
4.1.9.4 Anticuerpos anticitrulinados.....	28
4.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
4.2.1 Epidemiología.....	30
4.2.2 Fisiopatología.....	30
4.2.3 Diagnóstico.....	31
4.2.4 Subtipos de Lupus Eritematoso sistémico	
4.2.4.1 LES con anti DNA positivo.....	33
4.2.4.2 LES con anti RO positivo.....	33
4.2.4.3 LES con anticuerpos antifosfolípidos positivos.....	33
4.2.4.4 LES con enfermedad mixta del tejido conectivo u overlap.....	33
4.2.5 Riesgo cardiovascular.....	33
4.2.5.1 Factores clásicos de riesgo cardiovascular	
4.2.5.1.1 Tabaco.....	37
4.2.5.1.2 Hipertensión arterial.....	37
4.2.5.1.3 Dislipidemia.....	37
4.2.5.1.4 Diabetes.....	38
4.2.5.2 Escalas de riesgo cardiovascular.....	38
4.2.6 Evidencia ecográfica.....	40
4.2.7 Reactantes de fase aguda	
4.2.7.1 Proteína C reactiva.....	40
4.2.7.2 HDL proinflamatorio.....	41
4.2.7.3 Velocidad de eritrosedimentación.....	41

4.3 Cascada de inflamación.....	41
4.3.1 Patogénesis de la aterosclerosis.....	43
4.3.2 Interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral.....	45
4.3.3 Interleuquina 6 y proteína C reactiva.....	46
4.4 Manejo de aterosclerosis en artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico	
4.4.1 Estatinas.....	46
4.4.2 Antimaláricos.....	48
4.4.3 Metotrexato.....	48
4.4.4 Colchicina.....	49
4.4.5 Inhibidores de la fosfodiesterasa.....	49
CAPÍTULO IV	
METODOLOGÍA Y TÉCNICAS	
5.1. Diseño de la Investigación.....	50
5.2. Población	50
5.3. Localización.....	50
5.4 Muestra.....	51
5.5 Criterios de inclusión.....	51
5.6 Criterios de exclusión.....	52
CAPÍTULO VI	
6. RESULTADOS	
6.1 DESCRIPCION INICIAL	
6.1.1 Variables descriptivas de la población.....	53
6.1.2 Variables descriptivas de riesgo cardiovascular.....	55
6.1.3 Variables descriptivas de reactantes de fase aguda de acuerdo a enfermedades autoinmunes.....	59
6.1.4 Variables descriptivas de eco carotideo de acuerdo a enfermedad autoinmune.....	61
6.2 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	
6.2.1 Estratificación de Riesgo por Escalas Pronósticas.....	62
6.2.2 Estratificación de Riesgo por Reactantes De Fase Aguda.....	65

6.3 Análisis de Validez de Pruebas Diagnósticas	
6.3.1 Validación de Framingham Modificado.....	68
6.3.2 Validación de PCR.....	69
6.3.3 Validación de VSG.....	70
6.3.4 Validación de Eco Carotideo para hiperplasia endotelial y presencia de placa aterosclerótica.....	72
CAPITULO VII	
7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	75
CAPITULO VIII	
8.1 CONCLUSIONES.....	80
8.2 RECOMENDACIONES.....	80
CAPITULO IX	
9.1 ANEXO N.1.....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	82

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser el pilar de mi vida, a los pacientes incluidos en este estudio por permitir la búsqueda científica de nuevas herramientas diagnósticas y a mis tutores que confiaron en la realización de este trabajo.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AR. Artritis Reumatoidea.

DM. Diabetes mellitus.

ECV. Evento cerebrovascular.

EULAR. European League Against Rheumatism.

FNT. Factor de necrosis tumoral.

HDL. Lipoproteínas de alta densidad.

HTA. Hipertensión arterial.

IAM. Infarto agudo de miocardio.

IG. Inmunoglobulina.

IL. Interleuquina.

LDL. Lipoproteínas de baja densidad.

LES. Lupus eritematoso sistémico.

INEC. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos.

OMS. Organización mundial de la Salud.

ON. Óxido nítrico.

PCR. Proteína C reactiva.

RCV. Riesgo cardiovascular.

RMN. Resonancia magnética nuclear.

TC. Tomografía computarizada.

VSG. Velocidad de eritrosedimentación globular.

CAPITULO I

RESUMEN:

Las enfermedades cardiovasculares han incrementado el coste económico, morbilidad prematura y mortalidad en la población general en las últimas décadas, así como ingresos hospitalarios y secuelas crónicas. No es extraño que patologías inflamatorias crónicas cursen con elevación de riesgo cardiovascular (RCV), es así como los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tienen establecidos parámetros adaptados para evitar posibles subestimaciones de dicho riesgo. Los mecanismos subyacentes al aumento del RCV en individuos con AR y LES no han sido del todo explicados. Se ha señalado la relación entre mortalidad cardiovascular y mayor actividad de la enfermedad dada tanto por factores clásicos, biomarcadores elevados, manifestaciones extra articulares graves y duración de la enfermedad. De esta manera se sugiere que la inflamación ocurrida en los sujetos con AR y LES puede acelerar el proceso aterosclerótico, la misma que ha sido siempre subdiagnosticada por ser asintomática. Pese a los múltiples esfuerzos, que actualmente se ofrece a los pacientes con AR y LES, para detener la actividad inflamatoria de la enfermedad, el RCV sigue siendo un problema desde su diagnóstico y más aún cuando los nuevos medicamentos utilizados de forma común en estas patologías parecerían alterar ciertos factores inmersos en la fisiopatología aterosclerótica. Por medio de este estudio se desea estimar el RCV en dos grupos de pacientes portadores de enfermedades autoinmunes como son la AR y LES, mediante métodos clínicos, escalas internacionales y ultrasonografía carotídea con el fin de estratificar de forma adecuada el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, riesgo cardiovascular, aterosclerosis, inflamación, Framingham.

CAPITULO II

INTRODUCCION:

Las enfermedades cardiovasculares han incrementado el gasto económico, morbilidad prematura y mortalidad en las últimas décadas, siendo una de las causas más importantes de ingresos hospitalarios.

Las enfermedades no transmisibles (ENT) crónicas como la diabetes, síndrome coronario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer suelen estar relacionadas con estilos de vida y dieta. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemia mundial de ENT se mantendrá en ascenso hacia el año 2030, con incremento de morbimortalidad, llevando a estas enfermedades a un costo de 52 millones anuales. Se menciona además que en la población española para finales del año 2020 serán responsables de 141. 584 muertes por ECV.

Sin embargo, el riesgo cardiovascular se encuentra presente en otras patologías con base de inflamación crónica como es el caso de la Artritis Reumatoidea (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES), entre los que el infarto de miocardio (IAM) y la enfermedad cerebrovascular (ECV) son los eventos más comunes, siendo responsables del 30 al 40% de la mortalidad de este grupo(1), también se han descrito a la angina de pecho, aneurismas, estenosis de la arteria renal y tromboembolismo arterial como comorbilidades cardiovasculares con frecuencias menores.(2) En el caso de los pacientes con AR el incremento de RCV es multifactorial, asociado tanto a la propia enfermedad por un proceso de inflamación crónica, así como a sus tratamientos; sin embargo actualmente se subestima el RCV en este grupo de pacientes con las escalas convencionales como es el caso de la escala clásica de Framingham. Es por ello que la EULAR propone una escala de RCV modificada para de esta forma intentar disminuir el subdiagnóstico. (2)(3)(4). Por otro lado, estudios previos han encontrado asociación estadísticamente significativa entre los reactantes de fase aguda,

valores elevados de antiCCP y manifestaciones extrarticulares con incremento de mortalidad por síndrome coronario. (2)(8)(9)

Los factores de RCV tradicionales como diabetes (DM), hipertensión arterial (HTA), hiperlipidemia, tabaquismo, enfermedad cardiovascular conocida, historia familiar cardiovascular temprana, edad mayor a 75 años, género masculino, así como la duración de la enfermedad de más de 10 años en el caso de la AR, la presencia radiológica de erosiones, manifestaciones extraarticulares, seropositividad, VSG y PCR elevados, pueden predecir de forma correcta la aparición futura de un evento cardiovascular. (3)(4)(5)(2)(6)(42)(43).

En el grupo de pacientes con LES, existe un primer pico de RCV debido a la propia actividad de la enfermedad y un segundo pico en pacientes con más de 2 años de evolución de la misma, explicada por factores clásicos, proinflamatorios y propios del compromiso multiorgánico de la enfermedad. (7)(13)(14)(15). Por lo descrito, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares se considera que incrementa de 5 a 6 veces más que en la población general, con apareamiento en edades más tempranas. (7). Es así, que la tasa absoluta de episodios CV en pacientes lúpicos se ha estimado en un 13% a los 10 años y la incidencia anual de enfermedad coronaria en torno al 1.2 y 1.5%. (7).

Hoy en día, aun no se disponen de escalas validadas para estimar RCV en pacientes con LES como si se lo ha propuesto para los pacientes con AR, ya que la escala de Framingham o el score de calcio no han demostrado ser predictores de RCV en pacientes con LES (8)(42)(43), mientras tanto, se sugiere el control estricto de los factores de riesgo tradicionales junto con técnicas de imagen no invasivas como la ecografía carotídea. (8).

Esto nos lleva a considerar un cambio oportuno y vigilancia estrecha continua en pacientes diagnosticados de AR y LES con un potencial RCV incrementado en comparación con la población general.

CAPITULO III

3.1 PROBLEMA

3.1.1 JUSTIFICACIÓN.

Desde hace varios años se ha descrito la relación de aterosclerosis y RCV en el grupo de pacientes con diagnóstico de AR. En este grupo de pacientes se incrementa de 1.5 a 3 veces en relación con la población en general (9), así también se conoce que las escalas convencionales como la de Framingham pueden subestimar el riesgo de estos eventos, por lo que el European League Against Rheumatism (EULAR) en el año 2010, propuso multiplicar por un factor de 1.5 al riesgo calculado en los algoritmos estándar (9)(4)(2), cuando los pacientes tienen al menos 2 de 3 de las siguientes condiciones: tiempo de evolución de la enfermedad (>10 años), enfermedad extra articular o seropositividad para FR o reactantes de fase aguda (Nivel de evidencia 3, nivel de recomendación C). (9)(5)(10).

Los mecanismos subyacentes al aumento de RCV en individuos con AR, no han sido del todo explicados. Se ha señalado una correlación entre la mortalidad cardiovascular y una mayor actividad de la enfermedad, VSG elevados, manifestaciones extra articulares graves, seropositividad del FR, proteína C reactiva (PCR) elevada y la existencia de nódulos reumatoides. (11)(12)(13).

De esta manera se ha sugerido que la inflamación ocurrida en los sujetos con AR puede acelerar el proceso aterosclerótico (5). Esta inflamación de la sinovia se produce cuando los leucocitos infiltran localmente produciendo migración y proliferación. La migración celular aumenta la expresión de moléculas de adhesión (incluyendo integrinas, selectinas y miembros de la inmunoglobulina, Interleuquina 12, 15, 18 y 23, las moléculas de HLA de clase II y coestimulación de células T a través de la interacción de CK28 con CD80 o CD86), así como se describe la función específica de la interleuquina 17 A que sinergiza el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) para promover la activación de fibroblastos y condrocitos.

(14). Por tanto la neoangiogénesis que se produce a nivel local, así como la linfangiogénesis limita la salida celular, siendo característica de sinovitis temprana, produciendo una profunda reorganización sinovial y activación de fibroblastos locales, permitiendo la acumulación del tejido inflamatorio. (14). Por otro lado, los biomarcadores de disfunción endotelial como por ejemplo la molécula de adhesión celular vascular 1, la molécula de adhesión intercelular 1 y la molécula de adhesión endotelial 1, junto con los factores protrombóticos (haptoglobina, factor de Von Willebrand y activador del plasminógeno tisular) también forman parte del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con enfermedades autoinmunes como LES y AR. (2)(15).

En los últimos años, los valores elevados de los reactantes de fase aguda se los ha relacionado con un aumento en el grosor de la íntima y media de la arteria carótida y de esta forma reflejar un posible riesgo de evento cardiovascular. De la misma manera, los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) pueden reducir el óxido nítrico endotelial, dando lugar a vasoconstricción y aumento de la endotelina, adherencia plaquetaria, trombosis y estimulación del receptor tipo 1 de la angiotensina que contribuyen al desarrollo de HTA. La importancia de la medición del grosor de la porción íntima de la pared de la arteria carótida común, a través de un estudio de ultrasonografía, ha sido establecida como un indicador clínicamente útil para el reconocimiento de la aterosclerosis en etapa temprana o en pacientes aparentemente sanos, por lo tanto es considerado como un biomarcador de aterosclerosis seguro, no invasor, reproducible y con una alta correlación con la afectación coronaria. De hecho, un mayor grosor de la íntima en los pacientes con AR, en comparación con el espesor de los controles sin dicha etiología, se relaciona con la duración y severidad de la enfermedad (16)(17).

En el grupo de pacientes con LES, existe un primer pico de RCV debido a la propia actividad de la enfermedad y un segundo pico en pacientes con más de 2 años de evolución de la misma que se explica tanto por factores de riesgo clásicos, marcadores de inflamación y factores relacionados con la propia enfermedad y actividad de la misma. Por lo que la prevalencia de enfermedades

cardiovasculares se considera que incrementa de 5 a 6 veces más que en la población general, con apareamiento en edades más tempranas. (7). Es así, que la tasa absoluta de episodios de CV en pacientes lúpicos se ha estimado en un 13% a los 10 años y la incidencia anual de enfermedad coronaria en torno al 1.2 y 1.5%. (7).

Tomando en cuenta que los pacientes con diagnóstico de AR y LES, presentan mayor riesgo para desarrollo de enfermedad cardiovascular y por lo tanto mayor morbimortalidad; la detección y prevención de las enfermedades cardiovasculares se considera un reto en la prevención y manejo en la práctica médica para la modificación de dichos factores, llevándonos a proponer cambios en su manejo que van de la mano de la vigilancia estrecha y el reconocimiento temprano de los mismos.

El siguiente estudio plantea la estimación de riesgo cardiovascular con parámetros clínicos, ecográficos y escala modificada de Framingham en pacientes con diagnóstico de AR, los mismos que han sido avalados en el año 2010 por la EULAR, no así en el caso de los pacientes con diagnóstico de LES, en quienes aún no existe una estratificación de riesgo confiable, por lo que proponemos sujetarnos a iguales parámetros clínicos, ecográficos pero con uso de la escala clásica de Framingham y de esta forma hacer una comparación de estas dos enfermedades autoinmunes que potencialmente se presentan con alto riesgo cardiovascular por medio de dos cohortes.

3.1.2 INTERROGANTE DE LA INVESTIGACIÓN

*Las herramientas clínicas no invasivas son útiles para estimar de forma correcta el
Riesgo Cardiovascular en una cohorte de pacientes con diagnóstico de Artritis
Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico?*

3.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.2.1 General. Identificar el riesgo cardiovascular por medio de parámetros clínicos no invasivos y escalas internacionales en pacientes con AR y LES.

3.2.2 Específicas.

- Establecer el riesgo cardiovascular por medio de la escala modificada de Framingham en pacientes con AR y escala clásica de Framingham en pacientes con LES.
- Cuantificar el incremento de riesgo cardiovascular en pacientes afectados con patologías autoinmunes como AR y LES.
- Comparar el riesgo cardiovascular que determina la escala modificada de Framingham y la escala clásica de Framingham.
- Identificar la presencia de enfermedades cardiovasculares tempranas en este grupo de pacientes.
- Comparar la prevalencia de RCV entre las dos cohortes

CAPITULO IV

FUNDAMENTO TEORICO:

4.1 ARTRITIS REUMATOIDEA La AR es una enfermedad crónica inflamatoria, simétrica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología aún desconocida. Caracterizada por poliartritis, con inflamación persistente de la membrana sinovial que afecta articulaciones periféricas principalmente en mano, muñeca y pies. (14) (35).

4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA: Afecta aproximadamente el 1% de la población adulta y puede presentarse a cualquier edad, sin embargo es más común la presentación entre los 40 y 70 años, siendo 2.5 veces más frecuente entre mujeres y está asociada a un aumento de la mortalidad con reducción de la expectativa de vida de 3 a 18 años. (18) (31).

A nivel mundial, la incidencia de la AR varía según las poblaciones, es así como en pacientes franceses se ha reportado una incidencia baja (8.8/100.000), mientras que en países escandinavos son más altos (24 a 36/100.000), por otro lado, en Estados Unidos la incidencia es mucho más alta (42 a 45/100.000) observado en el estudio epidemiológico Rochester. (31).

Recientemente se ha propuesto que las dificultades para determinar la verdadera incidencia de esta patología se ve afectada por el retraso en la aparición de los síntomas. (31).

En la mayoría de poblaciones, la incidencia de la AR aumenta con la edad hasta la octava década donde disminuye de nuevo. La AR es más común en las mujeres y menos común en hombres jóvenes menores de 35 años. Esta diferencia de género no siempre es constante, dependiendo de la edad de aparición de los síntomas, con un máximo de grupo de edad más joven en las mujeres de 55 a 54

años, mientras que en los hombres con edades comprendidas entre 75 y 84 años, según el estudio Rochester. (31).

En relación a la epidemiología por influencia geográfica, se ha observado una baja prevalencia en países como Arabia Saudita y China (<0.3%), la mayor prevalencia se encuentra en Japón (1,7%), Alaska (1,78%), Siberia (1,42%) y Argentina (2%), mientras que en Estados Unidos las estimaciones de prevalencia más altos para AR se han observado en poblaciones nativas americanas como Chippewa y en los indios Pima. (31).

En Ecuador, según el documento de anuario de estadísticas hospitalarias, camas y egresos del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) del año 2012, se identificó 1782 casos de artritis reumatoide, de los cuales 1178 corresponden al grupo femenino y 604 al grupo de varones, con una tasa de letalidad de 0.28 por 100 egresos hospitalarios. De estos casos, las provincias con mayor prevalencia de artritis reumatoide fue: Pichincha con 458, Manabí con 392, seguido por Guayas con 280 casos. (18).

4.1.2 FISIOPATOLOGIA: Se ha establecido que el proceso inflamatorio crónico atrae a otras células inmunes y citoquinas que causan hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial. (14). La sinovial es un tejido bien vascularizado que sella la articulación, mantiene presión negativa y asegura la presencia de fluidos que lubrican el espacio articular. Dentro de la sinovial existen poblaciones celulares como los monocitos, macrófagos, fibroblastos, linfocitos T, B, mastocitos, células dendríticas, endoteliales, osteoclastos y condrocitos. (14). Estas células pueden interactuar de dos maneras: por secreción de mediadores inflamatorios o por medio del contacto directo célula a célula mediado por receptores y ligandos en la superficie celular. Mientras que los linfocitos T arriban por el endotelio vascular y dentro del tejido sinovial, se adhieren al lumen del vaso por medio de moléculas de superficie que reconocen moléculas de adhesión.

Este proceso de adhesión, migración y extravasación en los tejidos, ocurren en vénulas endoteliales postcapilares. De esta manera, los linfocitos T que llegaron al

tejido sinovial interactúan con sinoviocitos tipo A, que adquieren antígenos en la superficie y la consecuencia de esta interacción activa a las células T, produciendo acción sobre varias citoquinas que contribuyen a la extravasación de linfocitos por medio de la expresión de moléculas de adhesión o a través de quimiotaxis. La activación de los linfocitos T inicia la producción de citoquinas que producen moléculas proinflamatorias como IL2, FNT alfa, que median la hipersensibilidad retardada, y los TH2 que producen IL4, IL5, IL6 e IL10 las cuales intervienen en la diferenciación de células B. (2). Esos cambios inmunológicos también conllevan a la producción del FR, que es usualmente una inmunoglobulina policlonal IgM, esta respuesta de auto anticuerpos va dirigida a la porción Fc de la IgG formando complejos inmunes. El Factor reumatoideo aparece temprano en el suero, durante el curso de la enfermedad y puede ser demostrado aproximadamente del 80 a 85% de los pacientes en el primer año de diagnóstico en pacientes con AR, sin embargo no está claro cómo está involucrado en el proceso de la enfermedad, lo que si se conoce es que los niveles altos se asocian con mayor severidad. En el caso de los marcadores de la superficie celular (CD) son antígenos que identifican los diferentes tipos de linfocitos. Los linfocitos CD4 median la respuesta de hipersensibilidad retardada y son los que se acumulan en el tejido sinovial y expresan el fenotipo también llamado células de memoria, los mismos que tienen la capacidad de acumularse en la sinovia ya que expresan moléculas de adhesión que les permiten adherirse al endotelio vascular y luego migrar al tejido. Se ha evidenciado además niveles elevados de óxido nítrico en el suero y en los macrófagos de la sinovia, en pacientes con AR, además de incremento de la apoptosis en el líquido sinovial. (14)(1).

4.1.3 DIAGNÓSTICO: Ningún hallazgo, clínico o de laboratorio, es patognomónico de la enfermedad. Por ello el Colegio Americano de Reumatología, propuso criterios diagnósticos, teniendo un índice de sospecha en quienes presenten poliartritis inflamatoria en pacientes adultos, con particular atención en dolor articular, con duración de rigidez matutina que dure más de una hora, ausencia de otras condiciones sugestivas para un diagnostico diferente como

psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria (EII) o enfermedad reumática sistémica como LES, y con persistencia de más de 6 semanas, de esta forma todos estos pacientes deberían tener un seguimiento y realización de test serológico que incluya PCR, VSG, FR y péptido anti citrulinado (CCP). (2). Esto lleva a la destrucción del cartílago, erosión y por consiguiente a la deformidad articular, sin embargo en periodos tempranos de la enfermedad, las manifestaciones articulares son difíciles de distinguir de otras formas de poliartritis inflamatoria. Por lo que los signos que distinguen a la AR son las erosiones de las articulaciones, nódulos reumatoideos y otras manifestaciones extraarticulares.

4.1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS: Los síntomas articulares en la AR, predominan con dolor y rigidez matutina. Típicamente en articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, y metatarsofalángicas en etapas tempranas de la enfermedad, así como en otras articulaciones como hombros, codos, rodillas y tobillos, también son afectados, además se presenta sintomatología en el esqueleto axial, como en la columna vertebral con compromiso neurológico, articulación atlantoaxial, acromioclavicular, esternoclavicular, temporomandibular, que se entiende como severidad de la enfermedad. (32)

Los hallazgos más importantes en el examen físico de las articulaciones en pacientes con diagnóstico de AR, es el dolor y la rigidez de las mismas, los cuales son demostrados al comprimir las articulaciones pequeñas como también la presencia de entesitis (zona de inflamación entre el hueso y la inserción del músculo, tendón o ligamento), hipertrofia sinovial y derrame sinovial. La rigidez matutina es común en la AR activa, definiéndose como la dificultad de movimientos de las articulaciones en las primeras horas de la mañana con una duración de aproximadamente 1 hora y mejorando con el movimiento. (32)

Los principales signos de la enfermedad a menudo se pueden encontrar en las manos al inicio de la enfermedad, con derrame sinovial simétrico e inflamación del tejido blando periarticular interfalángicas proximales, con sensibilidad al tacto y limitación de movimiento. Ocasionalmente, el engrosamiento de los tendones

flexores puede ser detectado por palpación de la palma, este hallazgo se debe a la sinovitis de las vainas tendinosas. Los nódulos se pueden formar a lo largo de las vainas tendinosas palmares, manifestándose con la incapacidad de extender completamente el dedo. Estos nódulos pueden provocar la ruptura del tendón, especialmente del extensor largo del pulgar. Otros signos incluyen: la reducción de la fuerza de agarre, indicador sensible de la enfermedad temprana, así como un parámetro útil en la evaluación de la actividad y progresión de la enfermedad. Entre el 1 y 5% de los pacientes con AR, se presentan con el síndrome del túnel carpiano. Los pacientes afectados desarrollan disestesia y debilidad muscular de los tres primeros dedos y el lado radial del dedo anular. Estos resultados incluyen la desviación cubital, cuello de cisne y deformidades en los dedos, con prominencia de los tendones en el compartimiento extensor de la mano. Las uñas y dedos pueden mostrar evidencia de infartos digitales en pacientes con vasculitis reumatoide. (1).

En cuanto a las articulaciones de los miembros superiores las muñecas son probablemente las articulaciones más comúnmente involucradas con pérdida de extensión, prominencia de la estiloides cubital y desviación lateral. La ruptura del tendón también puede ocurrir. Los codos también se ven afectados frecuentemente con pérdida de la extensión, tanto en la enfermedad temprana y tardía, con derrame o sinovitis que puede detectarse como una protuberancia entre la cabeza del radio y el olecranon. La neuropatía compresiva del nervio cubital con disestesia de los dedos cuarto y quinto, puede ser resultado de la sinovitis del codo. La bursitis del olecranon es también común. El codo es el sitio más común de los nódulos reumatoides subcutáneos. En el caso de los hombros, el dolor se presenta más tardíamente en la evolución de la enfermedad, con erosiones en la región superolateral del húmero. La AR, también puede presentarse, en etapas tempranas como una monoartritis, frecuentemente en cadera, rodillas, hombro, y/o tobillos, la cual puede ser la única manifestación de la enfermedad, que posteriormente se desarrolle hacia una poliartritis. (1)

4.1.5 SUBTIPOS DE AR

Hay varios subgrupos de la AR que tienen sutiles diferencias entre si y se distinguen de las manifestaciones clásicas de la AR seropositiva, de esta forma el tipo seronegativo se diagnostica en aproximadamente 15 al 20%, donde la clínica es similar pero con factor reumatoide y anti ccp negativos, mientras que histológicamente no parece haber diferencias significativas en la inflamación sinovial. (32).

El Reumatismo palindrómico es una enfermedad caracterizada por ataques agudos y recurrente de artritis oligoarticular con inflamación del tejido periarticular y en algunas ocasiones asociados a nódulos, con destrucción de hueso y cartílago, pero de estos, el 50% de los casos, con el tiempo, los pacientes se presentan con AR típica seropositiva. (32).

La AR en los pacientes de más de 60 años, corresponde a una prevalencia del 2%, con un inicio más agudo de rigidez matinal y dolor en articulaciones superiores, sobretodo en hombros y el predominio femenino no es tan fuerte como en la AR de aparición joven. (32).

4.1.6 EVIDENCIA POR IMAGEN

El diagnóstico radiológico de la AR, se establece por la destrucción de las articulaciones de la sinovitis, en aproximadamente el 70% de los pacientes en los primeros 2 años de enfermedad, pero con daño progresivo durante más de 20 años, este daño radiológico incluyen osteoporosis periarticular, estrechamiento del espacio articular con erosiones marginales, edema de tejidos blandos periarticular, nódulos reumatoides y quistes sinoviales. (32).

El ultrasonido puede ayudar a la evaluación de partes blandas, evidenciando líquido sinovial o erosiones, la tomografía computarizada (TC) evalúa imágenes musculoesqueléticas, mientras que la resonancia magnética (RM) valora

estructuras óseas y articulares, sin embargo se ha establecido que se han encontrado similitudes en la detección de erosiones óseas en la AR tanto por medio de TC como por RM. (32).

4.1.7 RIESGO CARDIOVASCULAR.

Los pacientes con diagnóstico de AR tienen una expectativa de vida reducida y alto riesgo de morbilidad cardiovascular (40%), siendo así las mayores causas de muerte son la aterosclerosis y efectos de la inflamación crónica. (35) (36).

Es así como se conoce que la AR está relacionada con la inflamación crónica y con el manejo inadecuado de factores de riesgo modificables y potencialmente, con los medicamentos de base incluidos como corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (13). Descubrir los métodos para mejorar un modelo centrado en el paciente para la detección y prevención de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con AR es un reto y una práctica importante para la modificación de factores de riesgo en esta población. (5).

Según la literatura, se conoce que el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes incrementa de 1.5 a 3 veces o responsables del 40% de las muertes en pacientes con AR. (9)(35)(36). También es conocido que las escalas convencionales como la de Framingham pueden subestimar el riesgo de estos eventos, por lo que el European League Against Rheumatism (EULAR) ha propuesto multiplicar por un factor de 1.5 al riesgo calculado en los algoritmos estándar, establecido cuando los pacientes tienen al menos 2 de 3 de las siguientes condiciones: tiempo de evolución de la enfermedad (>10 años), enfermedad extraarticular o seropositividad para FR o reactantes de fase aguda (Nivel de evidencia 3, nivel de recomendación C). (5)(9)(36). Además, la VSG se asocia con enfermedad cardiovascular con una razón de riesgo de 1.2, así como las LDL tienen más impacto sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. (43). Mientras que por el lado de los factores de riesgo cardiovascular clásico, la HTA

ha sido establecida como factor de riesgo aterosclerótico o con potencial riesgo a desarrollar estas características ecocardiográficas o presencia de placa aterosclerótica, por lo que se ha establecido que la presión sistólica debería ser <140 mmHg y la diastólica <90 mmHg, mientras que los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica deberán ser manejados con presiones sistólicas <130mmHg y diastólica <80 mmHg. (28).

Se ha sugerido en los últimos años; que los valores elevados de los reactantes de fase aguda, están relacionados también con un aumento en el grosor de la íntima de la arteria carótida. (2)(20). De la misma manera, los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) pueden reducir el óxido nítrico endotelial. (21) (37)(42), dando lugar a vasoconstricción y aumento de la endotelina, adherencia plaquetaria, trombosis y estimulación del receptor tipo 1 de la angiotensina que contribuyen al desarrollo de Hipertensión arterial (HTA). (42). Por lo tanto el uso de modificadores de la enfermedad como el tratamiento basado en metotrexate y fármacos biológicos, disminuyen el riesgo cardiovascular por un control efectivo a largo plazo de la inflamación sistémica.

Los mecanismos subyacentes al aumento de riesgo cardiovascular en individuos con AR, no han sido del todo explicados. Se ha señalado una correlación entre la mortalidad cardiovascular y una mayor actividad de la enfermedad, VSG, manifestaciones extra articulares graves, seropositividad del factor reumatoideo, proteína C reactiva y la existencia de nódulos reumatoides. (37)(42). De esta manera se ha sugerido que la inflamación ocurrida en los sujetos con AR puede acelerar el proceso aterosclerótico(5).

Según datos del proyecto epidemiológico de Rochester, se demostró que en el periodo de 2 años antes de los criterios americanos de 1987, los pacientes con AR tuvieron mayor hospitalizaciones de causas cardiacas como infarto agudo de miocardio (IAM) (odds ratio 3.17, IC 95% 1.16 a 8.68) e infarto silente (odds ratio 5.86, IC 95% 1.29 a 26.64). Al igual que los estudios de mortalidad, estos resultados sugieren que la aterosclerosis acelerada comienza con el inicio de los

síntomas de RA o incluso antes y no con el momento del diagnóstico o más tarde en el curso de la enfermedad. (39).

Los pacientes con diagnóstico de AR, también están en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en comparación con la población general. En el mismo estudio de la cohorte de Rochester en pacientes con AR, la incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca, definida de acuerdo a los criterios de Framingham, a 30 años de seguimiento fue de 34% en comparación con el 25% de desarrollar la misma complicación en controles sin AR (39).

Se menciona en este estudio, que incluso después de ajustar la demografía y los factores de riesgo cardiovasculares los pacientes con diagnóstico de AR tienen casi el doble de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, con mayor riesgo en pacientes seropositivos (HR 2.59, IC 95% 1.95 a 3.43 vs seronegativos HR 1.28, IC 95% 0.93 A 1.78). (39).

4.1.7.1 FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En la AR, la obesidad se relaciona con la presencia de síndrome metabólico y un incremento del riesgo asociado a los factores de riesgo tradicionales (12). Además los pacientes con AR tienen más grasa corporal que controles sanos. Esta alteración en la composición de la grasa se asocia a mayores niveles de PCR y artritis reumatoidea más graves, así como la limitación de ejercicio físico (4)(47). El cálculo del IMC subestima el riesgo cardiovascular en la AR, es así como un IMC <20 se relaciona con un incremento del riesgo cardiovascular muy superior a la población sin AR. Este fenómeno llamado caquexia reumatoidea se asocia con intensa actividad de partículas lipoproteicas, transformando las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en proaterogénicas. (22).

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como DM, HTA, hiperlipidemia, tabaquismo, enfermedad cardiovascular conocida, historia familiar cardiovascular

temprana, edad mayor a 75 años, género masculino y los marcadores de severidad de AR como la duración de la enfermedad de más de 5 años, la presencia radiológica de erosiones, manifestaciones extraarticulares, seropositividad, VSG y PCR elevados pueden predecir la aparición futura de un evento cardiovascular (2) (3) (5) (36)(42)(43). Además se ha correlacionado a la AR como igual riesgo cardiovascular que los pacientes con DM. (36)(42).

Según las guías de la OMS, la estratificación del riesgo cardiovascular se debe hacer según el grado de hipertensión arterial, presencia de condiciones clínicas asociadas (diabetes, enfermedad cerebrovascular o coronaria, enfermedad renal y artropatía periférica), lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, placas ateroscleróticas y retinopatía hipertensiva avanzada) y el número de factores de riesgo presentes como edad, hombre >50 años, mujer >65 años, tabaquismo, colesterol total >240 mg/dl, colesterol LDL > 60 mg/dl, colesterol HDL <40 mg/dl en hombres y <45 mg/dl en mujeres, historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado y obesidad / sedentarismo. (11).

Se menciona en el estudio: *Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity (review)*, *The Cochrane library 2011*, que los pacientes con AR con dos o más factores cardiovasculares tienen 2 veces riesgo más de desarrollar eventos tromboticos comparados con quienes tienen uno o ningún factor cardiovascular. (35).

4.1.7.1.1 TABACO.

El tabaco es el factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la AR más ampliamente estudiado y reconocido por su fuerte interacción con los factores genéticos así como por su asociación del incremento del riesgo de artritis reumatoidea seropositiva, expresión clínica de la enfermedad, curso evolutivo más grave y mayor destrucción articular, además con pobre respuesta al tratamiento antirreumático. Esto se explica porque el tabaco afecta la respuesta inmune tanto

celular como humoral y podría tener tanto efectos pro inflamatorios como inmunosupresores a través de mecanismos diversos; incrementando la respuesta inflamatoria con aumento del fibrinógeno sérico, actividad de las células B autorreactivas y un aumento de los reactantes de fase aguda y citoquinas pro inflamatorias como TNF alfa, IL6, así como también de los polimorfonucleares circulantes. También es conocido por sus efectos inmunosupresores como una reducción de inmunoglobulinas circulantes e inhibición de citoquinas como IL1B, IL2 y gamma interferón o de liberación de IL8 por células endoteliales, células dendríticas y la capacidad de presentación de antígenos (44).

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido en el desarrollo de la AR, en particular en pacientes seropositivos, teniendo un peor pronóstico en pacientes con títulos altos de FR, discapacidad, daño radiográfico y la respuesta al tratamiento, así como incremento en la mortalidad por ECV prematura. (39).

4.1.7.1.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es una condición común en los pacientes con AR, aunque considerada subdiagnosticada. Otros factores pueden influir en el control de la presión arterial en este grupo de pacientes incluyendo la actividad física la misma que es disminuída tomando en cuenta la limitación funcional, la obesidad, polimorfismos genéticos, medicamentos antirreumáticos incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides, leflunomida y ciclosporina. (39).

Además cabe mencionar que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES), farmacoterapia fundamental para el manejo del dolor en este grupo de pacientes, incrementan la presión arterial entre 6 y 7 mmHg, riesgo de edema periférico y falla cardíaca, sumando su riesgo cardiovascular. (35) (37).

De hecho, según el metaanálisis Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. February 17, 2015, se propone que la hipertensión no solo es altamente

prevalente entre los pacientes con AR, sino también un factor predictor importante de eventos cardiovasculares en esta población. En este estudio se demostró un mayor riesgo de IAM y morbilidad cardiovascular combinados en pacientes con AR que tenían HTA, en relación con la población general, de tal forma que se obtuvo un aumento de la presión arterial sistólica de 20 mmHg en pacientes con AR y que representó 1572 episodios de cardiopatía isquémica adicionales al año (3)(6).

4.1.7.1.3 *DISLIPIDEMIA*

La hiperlipidemia parece tener una relación paradójica con el riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de AR, ya que la disminución de los niveles de lípidos pueden estar asociados a un mayor riesgo cardiovascular. (39)(46)(47).

La supresión de los niveles del colesterol total y LDL durante la inflamación aguda o crónica, produce una supresión mayor de HDL colesterol, con resultados desfavorables. Esto se explica por el hecho de que la hiperlipidemia (alto, total o LDL) parece ser menos común en la AR en comparación de pacientes sin esta enfermedad. (39)(46)(47).

Además la VSG se asocia con enfermedad cardiovascular con una razón de riesgo de 1.2, así como las LDL tienen más impacto sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (28)(43), las proteínas de fase aguda tales como el amiloide A sérico y la fosfolipasa A2 pueden alterar la composición y la función de HDL, mientras que la inflamación puede tener profundos efectos en las enzimas fundamentales para el metabolismo de HDL o el contenido enzimático de sí mismo, por ejemplo la reducción de la paraoxonasa, pudiendo aumentar la susceptibilidad a la oxidación y convertir HDL a una molécula pro aterogénica compleja. (39) (46)(47).

Tales alteraciones inducidas por la estructura y función no se limitan a HDL, pero implican triglicéridos y LDL, así como el incremento de dislipidemia por parte de la terapia antirreumática sobre los niveles de lípidos incluyendo glucocorticoides, hidroxycloquina, ciclosporina y biológicos tipo anti FNT. (39) (46)(47).

Los altos niveles de grasa visceral son fuertemente asociados a riesgo cardiometabólico en pacientes con AR, en comparación con quienes no tienen esta patología y riesgo de trombosis venosa profunda. Los mecanismos que producen aumento del perfil lipídico en la AR incluyen a los efectos de las citosinas en el tejido adiposo, liberando más ácidos grasos libres (AGL); en el hígado, incrementando la síntesis de estos y triglicéridos, además en el endotelio, reduciendo la actividad de la lipasa lipoproteínica, principal enzima catabólica de los lípidos ricos en triglicéridos. Los altos niveles de triglicéridos reducen el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad HDL, por intercambio neutral de lípidos y promueven la síntesis de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad LDL. Esos niveles de lipoproteínas se hallan constantemente en la AR, también secundario a la actividad inflamatoria. (19)(47).

Por tanto la dislipidemia tiene un alto impacto como factor de riesgo para la aterosclerosis y este a su vez en la mortalidad de los pacientes con AR. Además, en comparación con la población general, los pacientes con AR son generalmente menos activos, sin embargo en dos estudios incluidos en el metaanálisis Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. February 17, 2015, no se encontró una asociación significativa entre la inactividad física y la morbilidad cardiovascular. En un estudio holandés, los pacientes con AR presentaron resultados de dislipidemia más altos, 4% más alto de colesterol, 9% más bajo de colesterol HDL, 17% más alto de triglicéridos y un 6% más altos con niveles de apo B que los controles ($p < 0.05$). (34).

4.1.7.1.4 DIABETES

Se conoce que la prevalencia de diabetes es incrementada en pacientes con AR en comparación con los controles sanos (OR 1.74 IC 95% 1.22 A 2.50). La obesidad abdominal, medicación antihipertensiva, actividad de la enfermedad y uso de corticoides influyen en el metabolismo de la glucosa, sin embargo el uso de la hidroxiclороquina se muestra beneficiosa en la reducción del riesgo de desarrollo de diabetes cerca del 77%. (39).

4.1.7.2 ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Sabiendo, que el riesgo cardiovascular, podría estar presente en estos sujetos, se ha creado tablas que predicen dicho riesgo. La mayoría de estas tablas de riesgo cardiovascular están basadas en métodos cuantitativos que derivan del estudio Framingham, que ha producido a lo largo de los años múltiples funciones o ecuaciones de riesgo. Existe adaptaciones de dichas ecuaciones elaboradas por diferentes sociedades científicas españolas o internacionales como las británicas, europeas, de Nueva Zelanda, Sherrield. Estas tablas, como ofrecen un resultado cuantitativo, permiten calcular riesgos relativos (RR) y el número necesario a tratar (NNT). (5)(7)

La escala de Framingham utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (35 a 74 años), sexo, HDL, colesterol total, PA, tabaquismo si/no, diabetes si/no e hipertrofia ventricular izquierda si/no, con ello podemos calcular el riesgo coronario a los 10 años que incluye: angina estable, IAM y muerte coronaria. (5)(7)

Este método tiene como ventajas que podemos asumir si no tenemos datos de HDL-colesterol una cifra de 39 mg/dl en varones y de 43 mg/dl en mujeres; además si no tenemos un electrocardiograma (EKG), consideraremos que no presenta HVI, por lo que conociendo su condición de diabetes o no, con datos de su hábito tabáquico, colesterol total y presión arterial sistólica, podríamos realizar un cálculo aproximado de su riesgo cardiovascular, asumiendo lo anteriormente expuesto. Esta tabla (39):

--Está basada en una población americana con una mayor prevalencia y riesgo de enfermedad cardiovascular que la nuestra, y aunque algunos estudios indican que la predicción de riesgo es aceptable en el Norte de Europa, otros creen que sobrestima el riesgo en otras poblaciones, como Reino Unido mediterráneas, como Italia o España por lo que tendríamos que tener cierta cautela en estos casos.

--Es útil al comparar poblaciones, pero plantean cierto grado de incertidumbre a la hora de valorar el riesgo individual.

--No considera dentro de sus variables la historia familiar de enfermedad coronaria precoz (se considera antecedente familiar positivo si puede documentarse una enfermedad coronaria clínica o una muerte súbita en un familiar de primer grado menor de 55 años si es hombre o de 65 años si es mujer).

--Tampoco contempla otros factores de riesgo como triglicéridos (sobre todo si se acompaña de una cifra baja de HDL-colesterol), fibrinógeno, homocisteína, etc.

--No se puede aplicar en pacientes con una enfermedad cardiovascular manifiesta.

--Predice mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes.

--No son adecuadas para individuos que presenten un único factor de riesgo (dislipidemia, HTA o diabetes) grave o muy grave, en el caso de diabetes, probablemente se infravalore el riesgo ya que hoy en día este se equipara a la prevención secundaria. (5)(36)(39)

Sin embargo, a medida que se analizan nuevos datos y resultado del estudio Framingham, se van añadiendo a los modelos matemáticos, nuevos factores de riesgo a tener en cuenta; de este modo se han publicado nuevas tablas de riesgo que utilizan variables distintas según sean hombres o mujeres, se puede aplicar en pacientes entre 35 y 74 años y el riesgo se calcula a más corto plazo (2 años); con iguales variables, con el aumento de la variable menopausia y consumo de alcohol. (39)

Conociendo que el riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes con AR, se incrementa de 1.5 a 3 veces en relación con la población en general, es la escala clásica de Framingham ideal para estimar el RCV en este grupo de pacientes?. La respuesta es no, ya que dicha escala subestima el riesgo de estos eventos, por lo que el European League Against Rheumatism ha propuesto multiplicar por un factor de 1.5 al riesgo calculado en los algoritmos estándar, para de cierta forma acercase a un pronóstico de riesgo de dichos eventos, sin olvidar, como se mencionó anteriormente que los reactantes de fase aguda como la VSG incrementan un riesgo mayor de 1.2, así como las LDL tienen más impacto sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. (5)(7)(36)(39)(42).

Es por esta razón que según recomendaciones internacionales, la AR debe considerarse como un estado asociado a un elevado RCV, el mismo que se explica tanto a un incremento en la prevalencia de factores de riesgo tradicionales como del estado inflamatorio (Nivel de evidencia 2b, recomendación B), así como por efecto adverso de algunos medicamentos. (5)(7)(36)(39)

4.1.8 EVIDENCIA ECOGRÁFICA (MEDICIÓN INTIMA MEDIA Y PLACA ATEROSCLERÓTICA).

El reporte de la sensibilidad y especificidad del uso del eco doppler arterial para detección de obstrucción periférica por enfermedad aterosclerótica es del 92% y 97% respectivamente. Sin embargo su sensibilidad puede disminuir en las válvulas aortoiliacas en pacientes obesos o con válvulas calcificadas. La resistencia de la vasculatura arterial se la menciona como trifásica (sistólica,

diastólica temprana y diastólica tardía), mientras que la aterosclerosis se considera como la pérdida de la onda. (28) (36)(50)

4.1.8.1 MEDICION ÍNTIMA MEDIA.

La medición del grosor de la porción íntima de la pared de la arteria carótida común, a través de un estudio de ultrasonografía, ha sido establecida como un indicador clínicamente útil para el reconocimiento de la aterosclerosis en etapa temprana o en pacientes aparentemente sanos (16). Es considerado como un biomarcador de aterosclerosis seguro, no invasor, reproducible y con una alta correlación con la afectación coronaria. De hecho, un mayor grosor de la íntima en los pacientes con artritis reumatoide, en comparación con el espesor de los controles sin dicha etiología, se relaciona con la duración y severidad de la enfermedad. (17).

En los pacientes con artritis reumatoide, la asociación lineal entre la aterosclerosis carotídea, demostrada por ultrasonografía y los marcadores inflamatorios como VSG, PCR, FR y antiCCP es independiente del ajuste para la edad, género y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. (36).

De esta manera, existen dos modalidades diagnósticas por ultrasonografía (no invasivas) como marcadores de la enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales: 1. La medición del espesor de la íntima – media carotídeo e identificación de placas ateromatosas y 2. La dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial (6) (36).

Por lo mencionado anteriormente, en este estudio, se propone la realización de medición del espesor de la íntima – media carotídea y visualización de placa, el cual ha demostrado valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo y prevalencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, adquiriendo un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica (6) (36).

Existe diferentes protocolos para la realización de este estudio, como el rastreo de la arteria carótida común, su bifurcación o bulbo carotideo y la carótida interna, midiendo el espesor del complejo íntima – media, excluyendo las zonas con placa o incluir el espesor de la placa. Algunos estudios realizan la ultrasonografía bilateral y promedian los valores de ambas (6) (36).

Los valores normales de la íntima-media, están influenciados por la edad y sexo. El punto de corte para categorizarlo como normal, en general se ubica por encima del percentil 75 de la población. El rango de valores normales de la íntima – media tanto en la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotideos oscila entre 0,4 y 1 mm, con una progresión anual de 0,01 a 0,02 mm. En adultos se puede considerar que la íntima- media de la carótida común mayor de 0,82 mm tiene riesgo precoz de accidente cerebrovascular y mayor a 0.89 mm para eventos cardiovasculares (17)(20)(6).

4.1.8.2 PLACA ATEROSCLERÓTICA:

Según Born y Richardson (1990) *“la enfermedad aterosclerótica es consecuencia casi inevitable de la vida en el mundo desarrollado”* (29), esto se evidencia estadísticamente por la presencia del conjunto de enfermedades ateroscleróticas en más 81 millones de personas en los Estados Unidos, como HTA, ECV, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, mientras que la enfermedad de arterias coronarias ha sido la principal responsable de muertes durante un siglo en los Estados Unidos que cualquier otra causa incluyendo etiologías oncológicas, estimando un evento coronario cada 25 segundos y fallecimiento cada minuto (29)(43).

Las arterias se componen de tres capas primarias de tejido: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La primera es la capa interna de la pared arterial compuesta de células endoteliales y colágeno, se encuentra en contacto con los elementos de la sangre. En arterias jóvenes, la íntima es muy delgada mientras que en edades adultas y en la vejez esta capa se espesa y se endurece por incremento en la cantidad de matriz extracelular, en particular el colágeno (29). La

lámina elástica interna, tiene fibras de colágeno que se encuentran generalmente constituidas de microfibrillas de forma helicoidal formando fibrillas que se agregan para formar fibras y haces de colágeno. La capa media de la arteria está compuesta principalmente por fibras de colágeno intercaladas por células de músculo liso y hojas de elastina separándola de la íntima. La capa más externa de la arteria, la adventicia, se compone por fibras de colágeno incrustados en la sustancia fundamental gelatinosa, que proporciona una resistencia adicional a la arteria y se conecta al tejido circundante, su parte más externa es una gruesa región de colágeno sin orientación (29).

Cada componente de las tres capas de la arteria hacen contribuciones distintas a la respuesta mecánica, además de los cambios en el espesor de las capas: íntima y media, donde se ha identificado el desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, previo a la formación de la placa, se ha evidenciado el engrosamiento de la arteria que se puede identificar por medio de ecografía doppler de las capas íntima – media, la misma que proporciona una identificación temprana de aterosclerosis. También se ha propuesto que otros cambios en la estructura de las arterias, se han asociado con el envejecimiento arterial y formación de aterosclerosis como es el aumento de la relación colágeno / elastina o reticulación de las fibras de colágeno contribuyendo a la rigidez de la pared en pacientes con diabetes mellitus (29).

La edad también está relacionada con los cambios estructurales en las arterias, tomando en cuenta que la elastina sufre un cambio más drástico. La pared arterial puede mostrarse con una degradada elastina tanto por desgaste y fractura, produciendo desorganización dentro de la estructura de la pared arterial y siendo reemplazada por fibras de colágeno y calcio, teniendo como resultado una pared engrosada (29).

A más de estos cambios estructurales expuestos, se mencionan dos procesos químicos responsables de los cambios arteriales: oxidación y glicación. La oxidación se presenta durante el transporte de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del endotelio, siendo este proceso un inicio en la formación de la

placa intravascular, comenzando con la presencia de oxígeno reactivo, su acumulación y escasa eliminación formando radicales libres y peróxidos. La glicación es otro proceso químico asociado a cambios arteriales, tanto en ancianos como en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, en donde la glucosa reacciona con los grupos amino en macromoléculas provocando reticulación de las fibras de colágeno en la matriz extracelular y dando como resultado endurecimiento (29).

La mayoría de los eventos cardiovasculares clínicos son causados por el depósito de placa en la pared arterial, de forma parcial o completa, bloqueando el flujo coronario. Esto puede ocurrir de dos maneras, por formación de una placa fibrosa que de repente se desgarra de la arteria subyacente o rotura, dando lugar a la formación de trombos y que clínicamente se manifiestan como ECV o IAM. Debido a que la ruptura de la placa probablemente depende de las propiedades de la misma placa y de las fuerzas aplicadas por el flujo sanguíneo, la compresión de la biomecánica es fundamental para prevenir accidentes cardiovasculares. Mientras que la segunda manifestación de aterosclerosis es la oclusión gradual de un vaso por el crecimiento y el desarrollo de la placa (29)(50).

4.1.9 REACTANTES DE FASE AGUDA.

4.1.9.1 **PROTEINA C REACTIVA (PCR):** sintetizado en el hígado y adipocitos como respuesta a ciertas citoquinas, en particular a la interleuquina 6. Es un marcador inespecífico de inflamación. Su función biológica es la habilidad de reconocer patógenos y células de huésped lesionadas, mediando su eliminación con ayuda del sistema del complemento y de las células fagocíticas. Se incrementa en las primeras 6 a 8 horas, alcanzando niveles pico a las 48 horas aproximadamente y después de resolverse el proceso que lo desencadenó, los niveles caen rápidamente. Permanecen elevados en procesos crónicos como en la AR, en donde sus valores mayores a 50 mg/L son factor de predicción de erosiones. En los últimos años, con el desarrollo de técnicas más sensibles se ha logrado obtener una prueba ultrasensible que detecta cantidades mínimas de

proteína C reactiva. Esto ha permitido demostrar una asociación entre los valores ligeramente elevados de proteína C reactiva y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Inicialmente se consideraba que era un marcador de la inflamación vascular, pero estudios recientes indican que también juega un papel activo en la aterogénesis. Se puede detectar en las etapas tempranas durante el desarrollo de la placa y se cree que facilita todo el proceso aterogénico desde el reclutamiento de los leucocitos en la pared arterial hasta la ruptura de la placa (2) (23) (36)(42)

4.1.9.2 **VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACIÓN (VSG):** es una prueba con alta sensibilidad para detectar inflamación sistémica a expensas de una baja especificidad. Mide la altura de los eritrocitos que caen en el tubo con sangre anticoagulada por unidad de tiempo (una hora). En determinadas enfermedades existe un aumento de ciertas proteínas plasmáticas (como fibrinógeno, globulinas y albumina) que poseen una carga positiva, las cuales neutralizan la carga negativa de los eritrocitos, favoreciendo el fenómeno de Rouleaux (aglutinación en pilas de moneda) aumentando la sedimentación eritrocitaria. La VSG varía con la edad y género. Debido a la baja sensibilidad de la prueba, se utiliza como criterio diagnóstico solo para la arteritis de la temporal y polimialgia reumática, donde característicamente se presenta con valores altos y a la inversa, los valores normales no descartan un diagnóstico de etiología reumatoide. El resultado de la eritrosedimentación tiene cierto valor predictivo; un resultado más alto se correlaciona con un proceso inflamatorio mayor. Valores entre 100 o más mm/h se asocian con enfermedades inflamatorias más severas e incluso con neoplasias, y se asocia con enfermedad cardiovascular con una razón de riesgo de 1.2 (23)(2)(42)(43)

4.1.9.3 **FACTOR REUMATOIDE (FR):** El factor Reumatoideo (FR) o también llamada la prueba de aglutinación Rose Waaler, sugiere la existencia de autoanticuerpos en pacientes con clínica de AR, la misma que se desarrolló a principios de la década de los 40s, dirigido contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgG. Se puede presentar en enfermedades reumáticas y no

reumáticas y su principal utilidad clínica es en el diagnóstico de AR, enfermedad de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y en la crioglobulinemia. A mayor título del FR, mayor es su especificidad y su valor predictivo positivo, como el riesgo de desarrollar artritis reumatoide en pacientes sanos (2)(23)(38)

La prueba del FR puede tener una utilidad diagnóstica más limitada en pacientes mayores de 60 años, ya que puede presentarse con falsos positivos que aumenta con la edad (32), mientras que puede presentarse como positivo en controles sanos (aproximadamente 1% de pacientes jóvenes y hasta 5% en pacientes mayores de 75 años), además en enfermedades no reumáticas tanto agudas como infecciones crónicas (38).

Por lo tanto, la probabilidad clínica del diagnóstico de la AR, influye en gran medida del rendimiento de la prueba del FR, siendo su sensibilidad y especificidad del 50 al 90% respectivamente, tomando en cuenta su grupo de edad (38).

4.1.9.4 ANTIPÉPTIDO ANTICITRULINADO CICLICO (*anti CCP*): A pesar del descubrimiento y ayuda del FR en el diagnóstico de la AR, este tiene una falta de especificidad y una pobre conexión clara sobre la patogénesis reumática. Por lo tanto, tomando en cuenta estos defectos, en el año 1964 se presentó un descubrimiento importante por Nienhuis y Mandema, quienes reconocieron un autoanticuerpo que manchaba gránulos de queratohialina que rodean el núcleo de las células de la mucosa bucal humana y lo llamaron factor antiperinuclear, los mismos que fueron hallados entre el 49 y 91% de los pacientes con AR y con una especificidad entre el 73 y 99% (38).

En la década pasada, se presentó una nueva serie de autoanticuerpos asociados a la AR. Estos anticuerpos, incluidos el factor antiperinuclear, antikeratina y antifilagrina son dirigidos contra un residuo modificado de arginina, la citrulina, estos son producidos localmente en las articulaciones de los pacientes con AR y las proteínas citrulinadas, identificadas como fibrinas citrulinadas, se encuentran localizadas en el tejido sinovial de los pacientes. Esta prueba ha demostrado una sensibilidad variable entre 40 a 60%, de hecho, cuando se agrupan los datos de

todos los péptidos la sensibilidad incrementa hasta un 76% con especificidad muy alta cercana al 95% (38). Mientras la combinación del FR con el anti CCP, aumenta la sensibilidad hasta el 99.5% (23)(2).

En el año 2005, se puso a disposición una tercera generación de antiCCP (PCC3) para el diagnóstico por laboratorio de AR, los mismos que han sido reportados para reconocer epítomos citrulinados adicionales que no son identificables con los ensayos de CCP de segunda generación, con un ligero aumento de la sensibilidad para PCC3 de 83% frente al 78% para CCP2 y con especificidad de entre el 93 y 94% a favor de PCC3 (38).

En pacientes mayores de 60 años, con FR dudoso, el anti CCP puede ser más específico y útil para el diagnóstico (32).

La importancia clínica de las pruebas de anticuerpos antiCCP en la AR se debe a varias características, entre ellas una alta especificidad para el diagnóstico de AR y tan sensible como el FR para distinguir a la AR de otras formas de artritis inflamatoria, además la presencia de autoanticuerpos antiCCP es un predictor importante para el desarrollo de la AR y su asociación con formas clínicas más graves y destructivas de la enfermedad. De hecho algunos investigadores han demostrado que los anticuerpos del FR como antiCCP son predictores independientes de la gravedad, mientras que otros han demostrado que los anticuerpos antiCCP son mejores predictores de la progresión radiográfica, sobretodos los seronegativos para FR y preceder a la aparición de la enfermedad clínica en enfermedades autoinmunes específicas tanto de tejidos como sistémicas, a menudo por 2 a 6 años, siendo la prevalencia del antiCCP antes del diagnóstico casi dos veces mayor que el FR (38).

La positividad preclínica de los antiCCP está fuertemente asociada con el desarrollo de la AR erosiva (odds ratio 4.64, IC 95% 1.71 A 12.63 Y $P < 0.01$), mientras que el FR no presenta positividad para tal prueba (p 0.60) (38).

4.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: El lupus eritematoso sistémico (LES), es la enfermedad autoinmune prototipo caracterizado por manifestaciones sistémicas secundario a activación de autoanticuerpos, de estos los antinucleares (ANA) son observados en más del 95% de los pacientes, mientras que los anticuerpos DNA, anti Sm, anti Ro y anti La son menos comunes (44).

4.2.1 EPIDEMIOLOGIA. El promedio de edad es de 15 a 50 años, siendo predominantemente en mujeres con una relación 2:1 femenino: masculino, durante la pubertad y adultez joven, mientras que después de la menopausia puede llegar a 12:1 (25)(44), afectando a 50 mujeres por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos, sin embargo en la práctica diaria se ha observado que puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente en la raza negra y en jóvenes (25).

De estos, los grupos menos comúnmente afectados por LES incluyendo hombres y niños pueden presentar una clínica severa, órganos mayormente involucrados y por ende un requerimiento de tratamiento intensivo, la razón de esta característica es desconocida, mientras que en las mujeres posmenopáusicas es menos severa que en las pacientes premenopáusicas (25)(44).

La población no caucásica en Estados Unidos, incluyendo África, hispanicos, Asia y americanos nativos tienen altas incidencias de LES en relación a los caucásicos, en donde se puede observar presentación más joven, mayor severidad, rápido desarrollo de la enfermedad y mayor riesgo de mortalidad (44).

4.2.2 FISIOPATOLOGIA. La patogénesis del LES sigue sin conocerse. Lo que sí está claro, es que participan diversos factores incluyendo genéticos, ambientales, hormonales y alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, en la apoptosis y desequilibrio en el balance de las citoquinas (44) (45)

Dentro de los factores ambientales destacan la exposición solar (sobre todo en pacientes jóvenes), virus (Epstein Baar y Citomegalovirus), diversos fármacos

(sulfas, antiarrítmicos) en pacientes genéticamente susceptibles al desarrollo de la enfermedad (45).

Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios, detectando defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen ditritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan finamente los procesos autoinmunes (45).

En cuanto a los genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad para el desarrollo del LES, se ha descrito en varios estudios la porción larga del cromosoma 1, específicamente la región 1q23-24. Otros estudios han encontrado relación con el polimorfismo del gen y con la muerte celular de tipo 1 (PDCD1), tanto en poblaciones Europeas como en población mexicana. En un estudio realizado en población colombiana con LES, Correa y colaboradores encontraron una prevalencia más elevada en la variante del TAP2 (alelo TAP2*0201) en pacientes con LES (n=140) que en los controles sanos (n=120) (56% y 39%, respectivamente) (45).

4.2.3 DIAGNÓSTICO. La primera publicación de los criterios para el diagnóstico de LES fue en 1982 y revisada por el comité en 1997. Sin embargo en el año 2011, se vuelven a revisar los criterios diagnósticos proponiendo 11 de los que se mencionan a continuación (24):

1. Lupus cutáneo agudo (lupus malar no discoide, lupus bulloso, necrosis epidérmica toxica como variante, rash de fotosensibilidad en ausencia de dermatomiositis).
2. Lupus cutáneo crónico (rash discoide clásico localizado, lupus hipertrófico, paniculitis, lupus mucoso, discoide).

3. Úlceras bucales (paladar, lengua) o nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, infecciones enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida.
4. Alopecia (en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro y alopecia androgénica).
5. Sinovitis que se presente en 2 o más articulaciones.
6. Serositis (derrame pleural, derrame pericárdico, pericarditis por electrocardiograma en ausencia de otras causas como infección, uremia o pericarditis de Dressler's).
7. Renal (incremento de relación urea / creatinina, incremento de proteinuria en orina de 24 horas por sobre 500 mg).
8. Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis, mielitis, neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo en ausencia de otras causas como metabólicas o tóxicas, uremia o drogas).
9. Anemia hemolítica, Leucopenia (por debajo de 4.000 mm³, en ausencia de otras causas como hipertensión portal), Linfopenia (por debajo de 1.000 mm³ en ausencia de uso de corticoides, drogas e infección).
10. Trombocitopenia (por debajo de 100.000 mm³, en ausencia de otras causas como hipertensión portal, púrpura trombocitopenica trombótica).
11. Criterios inmunológicos (ANA, Anti DNA, Anti Sm, Anticuerpos antifosfolípidos, consumo de complemento, coombs directo presente).

4.2.4 SUBTIPOS DE LES. El LES es una enfermedad heterogénea y los criterios clínicos no son distinguibles entre los subtipos de LES.

4.2.4.1 LES CON ANTI DNA POSITIVO. Son fuertemente asociados con la severidad de la presentación de la enfermedad, desarrollo y actividad de glomerulonefritis (44).

4.2.4.2 LES CON ANTI RO POSITIVO. Los anticuerpos anti Ro son encontrados en pacientes con LES quienes tienen rash fotosensible de forma anular, psoriasiforme, puede estar asociado con el desarrollo de Síndrome de Sjögren, lupus subcutáneo subagudo, lupus neonatal o cirrosis biliar primaria, menos común es el desarrollo de comorbilidades viscerales (44).

4.2.4.3 LES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS POSITIVOS. Los ECV, vasculopatía oclusiva incluyendo la tromboembolia pulmonar y trombosis venos profunda, lívido reticularis son asociados a anticuerpos antifosfolípidos incluyendo anticoagulante lúpico, anticardiolipina y b2 glicoproteína 1 (44).

4.2.4.4 LES CON ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO U OVERLAP. Los anticuerpos anti U1 RNP positivos con clínica caracterizada por fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, artritis erosiva además de protección renal relativa característica de este síndrome (44). Tres complejos de anticuerpos han sido observados en la cohorte de Lupus Hopkins: antiSm/ anti RNP (con manifestaciones predominantemente dermatológico), antiDNA/ anti Ro/ anti La y antiDNA/LAC/aCL (asociado a manifestaciones neurológicas y eventos trombóticos (44).

4.2.5 RIESGO CARDIOVASCULAR: En las últimas décadas se ha propuesto un evidente incremento de la morbilidad cardiovascular, en los pacientes con LES, la misma que está relacionada con el desarrollo prematuro de aterosclerosis acelerada. En la época de los 70s, ya se sugería la existencia de un primer pico de riesgo cardiovascular debido a la propia actividad de la enfermedad y un segundo pico a los 2 años de evolución de la misma causando una enfermedad coronaria arterial (7)(41). De esta manera se ha considerado que la prevalencia de enfermedad coronaria en mujeres con LES es de aproximadamente 5 a 6 veces mayor que la población general (7)(45). Si se considera por edad, las pacientes con LES pueden presentar un primer episodio cardiovascular (CV) en promedio a los 49 años, mientras que las pacientes de la población general lo presentan a los 60 años, estimando la tasa absoluta de episodios CV en pacientes lúpicos del 13% a los 10 años de la enfermedad (7)(41). Sin embargo, la principal causa es la hemorragia subaracnoidea, mientras que las causas isquémicas pueden ser atribuidas a diferentes causas o comorbilidades como vasculitis, síndrome antifosfolipídico e hipertensión (41).

Dentro de los factores que han sido responsables del incremento del RCV en pacientes con LES son de tipo clásico, inmunológico e inflamatorio. De estos los factores clásicos como la DM2, la HTA, tabaquismo, sedentarismo y menopausia son potencialmente modificables. Sin embargo hoy en día se conoce el llamado patrón lúpico, que consiste en una mayor frecuencia de dislipidemia por concentraciones elevadas de colesterol total (CT), hipertrigliceridemia (TG), LDL, VLDL y lipoproteína A, así como niveles disminuidos de HDL (26)(45). Esta es la razón más fácil de entender el por qué los pacientes con LES tiene mayor riesgo de presencia de placas ateroscleróticas en grandes vasos como la carótida (7)(45). A todo lo anteriormente mencionado, se suma la actividad de la enfermedad, ya que existe un mayor incremento de dislipidemia y descenso de HDL con incremento de formación de células espumosas (26)(45), estas conducen a la formación de dichas placas a mayor puntaje en el índice Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), estimando un incremento de 6

puntos en el índice SLEDAI durante un año, lo que se relaciona con un aumento del 5% en el RCV a los 2 años (7).

Otro factor clásico en las patologías autoinmunes es el desarrollo de DM2, explicado por el uso de esteroides sistémicos con dosis superiores a 1 mg/Kg/día por más de tres meses, por el resultado la acción destructiva directa de las células beta pancreáticas. La prevalencia de síndrome metabólico por esta causa ha incrementado al 18% (7) (27).

La aterosclerosis acelerada, está relacionada con factores inflamatorios, de estos los inmunológicos y las citosinas conducen a la aparición de células espumosas en la pared vascular con la posterior formación de estrías grasas y de placas, por medio de niveles séricos más elevados de PCR, el mismo que es un predictor de episodios de CV, de un mayor grosor de la íntima-media carótida y la presencia de calcificación en arterias coronarias (7)(23)(20)(41). Mientras que las moléculas de adhesión endotelial (VCAM, ICAM y E-selectin), FNT y otras citosinas proinflamatorias como IL6, también serían las responsables del desarrollo de la aterosclerosis por incremento de la síntesis de PCR y colaboración del patrón lúpico de dislipoproteinemia (7)(2)(15)(45).

Aunque existe mayor prevalencia de los factores tradicionales de RCV en pacientes con LES que la población general, no se toma en cuenta el aumento significativo de riesgo para ECV, que dependen de la actividad de la enfermedad y duración de la misma. Esta asociación entre la actividad de la enfermedad y el desarrollo de la aterosclerosis subclínica ha sido variable, encontrando que las puntuaciones más altas de SLEDAI predicen el riesgo de infarto de miocardio y/o evento cerebrovascular, tomando en cuenta niveles de C3 que se asocian con la progresión longitudinal de la placa aterosclerótica en el espesor de la íntima de la carótida, mientras que esta asociación incrementa en pacientes con nefritis lúpica por aumento de calcio coronario (30).

En cuanto el daño endotelial vascular, se relaciona por elevados niveles de células endoteliales apoptóticas circulantes y bajos niveles de células progenitoras

encargadas de reparar el daño endotelial, formando de esta manera inmunocomplejos, mayor actividad del complemento o ambos. La disfunción del sistema inmunológico, produce además aterosclerosis subclínica por la presencia de anticuerpos anti Sm, anti RNP, anticardiolipina (ACA), en pacientes sin placas carotideas.

La aterosclerosis acelerada es una complicación establecida de pacientes con LES (42)(43)(45). La prevalencia de eventos vasculares ateroscleróticos varía entre 1.8% en la enfermedad temprana a más del 27% durante el curso de la enfermedad con riesgo de IAM puede ir desde 2 hasta más de 10 veces (45), este aumento de riesgo relativo de IAM es particularmente evidente en pacientes más jóvenes con LES, esto lo demostró el estudio Framingham Offspring en donde las mujeres de entre 35 a 44 años, tuvieron 50 veces más probabilidades de tener IAM en comparación a controles sanos (39)(45).

Los datos encontrados en un estudio desde 1993 al 2002 en Estados Unidos, muestran un aumento significativo de las tasas de mortalidad hospitalaria (RR 1.46, IC 95% 1.31 a 1.61) y de hospitalización prolongada (RR 1.68, IC 95% 1.43 a 2.04) en pacientes con IAM y LES en comparación con los controles (39).

Teniendo en cuenta el aumento de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica en el LES, asociado al riesgo de eventos oclusivos independientemente del tamaño de la placa, estos hallazgos sugieren un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares desfavorables en pacientes con LES en comparación con sujetos sin LES, esto se debe a la presencia de la afectación miocárdica, la inflamación sistémica crónica, vasculitis y el síndrome de hiperviscosidad en el LES presenta peores resultados de eventos coronarios agudos (39)(45).

El riesgo de insuficiencia cardíaca y hospitalización relacionada con LES, parece estar en aumento. Las mujeres jóvenes con LES entre los 18 y los 44 años de edad tienen 2.5 veces mayor riesgo de hospitalización por falla cardíaca frente a pacientes sin LES. La naturaleza de esta complicación en pacientes con LES es multifactorial y una parte se lo atribuye a la aterosclerosis acelerada, siendo la mortalidad en pacientes con LES e insuficiencia cardíaca significativamente mayor

que en aquellos sin insuficiencia cardíaca aproximadamente 3.5 veces en comparación con la población general (39).

4.2.5.1 FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

4.2.5.1.1 TABACO.

En un estudio de casos y controles que involucra a 250 mujeres con LES, el tabaquismo fue más frecuente que en la población general, sin embargo esta condición fue un factor de riesgo de evento vascular en la cohorte global (39), el mismo que ha sido relacionado como factor de riesgo para la misma enfermedad demostrado en un metanálisis Canadiense en el año 2004, presentado positividad a los anticuerpos antiDNA y significativa interacción entre el cigarrillo y la N acetiltransferasa (NAT2) (44)(45).

4.2.5.1.2 HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial en el LES es mucho más común que en la población general femenina, con un riesgo relativo de 2.59 (IC 95% 1.79 a 3.75) (39), señalada como un predictor de eventos de mortalidad y vasculares. En un estudio en Toronto con 1067 pacientes, la hipertensión mostró ser predictor de eventos vasculares en pacientes con LES (39).

4.2.5.1.3 DISLIPIDEMIA

Al igual que en la AR, la inflamación puede tener un efecto perjudicial sobre el índice aterogénico en el LES. Aunque la hipercolesterolemia no es más común en el LES que en la población general, cuando ésta se encuentra presente se asocia a un mayor RCV. En la base de datos de estudios del Reino Unido en pacientes con LES e hipercolesterolemia se asocia en un mayor riesgo de 18 veces mayor de IAM en comparación con la población general y así como en el grupo de pacientes con AR, los pacientes con LES pueden aumentar los niveles de HDL pro inflamatorio. (39)(45).

4.2.5.1.4 DIABETES

La actividad de la enfermedad y uso de corticoides influyen en el metabolismo de la glucosa (39).

La incidencia de diabetes mellitus en mujeres con LES ha ido incrementando (RR 6, IC 95% 1.36 a 26.53). Sin embargo la diabetes no ha sido asociada como predictor de eventos vasculares en estudios recientes. (39)(45)

4.2.5.2 ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LES

Las estrategias terapéuticas para prevenir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con LES han sido implementadas para identificar de forma oportuna el potencial factor de riesgo de desarrollarlas. Es así como se ha usado herramientas como la escala tradicional de riesgo cardiovascular Framingham de manera similar que en la población general, de hecho, los factores clásicos como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo y género han sido asociados con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en pacientes con LES y que pueden ser responsables de la disminución de la respuesta de la terapia basada en antimaláricos, como el tabaco, mientras que la diabetes y la hiperlipidemia pueden

aumentar los efectos secundarios de los corticoides. Los pacientes con enfermedad activa, se han presentado con altos niveles de lipoproteína de muy baja densidad, altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de HDL. (30).

Según Esdaile y colaboradores (30), en un estudio canadiense, se encontró que el riesgo relativo atribuido a LES en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular es de 10.1 y 7.9 respectivamente y el 99% de los pacientes con LES se los clasificó como bajo riesgo al utilizar la escala de riesgo cardiovascular clásica Framingham, con una estimación a 10 años, de menos del 1%, sin embargo de estos pacientes con diagnóstico de LES tenían calcificación coronaria evidenciada por tomografía computarizada por electrones. (30).

Siendo, la enfermedad cardiovascular una importante causa de mortalidad en el grupo de LES, como se ha mencionado anteriormente, se ha propuesto valorar el RCV por medio de tablas de estratificación (Framingham en pacientes estadounidenses o SCORE en pacientes europeos) o bien por medio de estudios de imagen no invasivos que demuestren signos tempranos de aterosclerosis. (36). En la población general, estas medidas de predicción a los 10 años son de gran utilidad en pacientes asintomáticos, los mismos que modifican la conducta médica. Sin embargo, las tablas de estratificación clásicas subestiman el RCV en este grupo de pacientes, ya que ninguna está actualmente avalada para pacientes con LES porque no toman en cuenta los factores inflamatorios y los propios de la enfermedad (7), no así en los pacientes con AR (5)(7)(36)(39).

Con respecto al uso del score Framingham para la valoración del RCV en pacientes con LES, se ha descrito que estratifica el 99% de las mujeres con esta enfermedad como de bajo RCV, con una media a 10 años de predicción del 1%, sin diferencia con pacientes controles. (7). Con la introducción del PCR se ha propuesto que podría ser más idónea para la estimación del RCV en pacientes con LES, aunque se ha demostrado igualmente que es poco útil. (7). Incluso después de ajustar la puntuación de Framingham, los pacientes con LES tienen un riesgo aumentado de 7.5 a 17 veces mayor de eventos cardiovasculares. (39).

Por lo anteriormente señalado, tanto los expertos en Estados Unidos como en Europa recomiendan que los pacientes con diagnóstico de LES deberían tener un screening cada año de factores de riesgo modificables tradicionales para desarrollo de enfermedad cardiovascular incluyendo tabaquismo, presión arterial, índice de masa corporal, diabetes y dislipidemia (30), sin aún contar con una escala de RCV validada para estos pacientes.

4.2.6 EVIDENCIA ECOGRÁFICA (MEDICIÓN INTIMA MEDIA Y PLACA ATEROSCLERÓTICA).

En la actualidad, existe una gran variedad de herramientas para la detección subclínica de la incidencia de aterosclerosis. La ecografía carótida ha sido identificada como el gold estándar para evidenciar tanto la hiperplasia endotelial como la presencia de placa aterosclerótica.

En los pacientes con LES, la ecografía carótida se ha convertido en un estudio no invasivo y realmente útil para el diagnóstico de aterosclerosis, con una tasa promedio de su desarrollo del 10% anual y potencial riesgo de evento cerebrovascular (30).

El ultrasonido de la carótida es un marcador válido para una etapa temprana de enfermedad cardiovascular o riesgo de desarrollarla, la misma que se correlaciona con la aterosclerosis coronaria (45)(50).

Es una herramienta útil para demostrar la placa carotidea que refleja la enfermedad aterosclerótica con o sin estenosis, y el incremento de la relación íntima media como marcador subclínico de aterosclerosis y predictor de infarto de miocardio y ECV (45).

En estudios realizados en pacientes con LES y con historia de enfermedad coronaria arterial han demostrado resultados significativos por calcificación,

presentando un incremento de placa aterosclerótica en las arterias carótidas en comparación con los controles (27% vs 10%) (45).

4.2.7 REACTANTES DE FASE AGUDA.

4.2.7.1 PROTEINA C REACTIVA (PCR): Es un predictor bien establecido de eventos cardiovasculares en la población general, especialmente en combinación con hipercolesterolemia. Se cree que la PCR no solo se lo ha identificado como un marcador de inflamación sistémico, sino que puede jugar un papel directamente sobre la patogénesis de la aterosclerosis, activando el complemento y estimulando a las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión (30). En pacientes con LES, el papel de la PCR como predictor de aterosclerosis es menos claro. El estudio LUMINA con una cohorte de pacientes con diagnóstico de LES reveló niveles elevados de PCR asociados a eventos cardiovasculares con alta sensibilidad de mortalidad y progresión longitudinal de placa aterosclerótica de la carótida, mientras que otros estudios no han encontrado asociación entre la aterosclerosis y los niveles de PCR (30)(42).

En el estudio LUMINA de 588 pacientes se observó la correlación entre los niveles altos de PCR y el riesgo de desarrollar complicaciones oculares, pulmonares, gastrointestinales, neuromotoras y cardiovasculares, los mismos que no fueron asociados con la actividad de la enfermedad o SLEDAI (42).

4.2.7.2 HDL PROINFLAMATORIO: Durante los estados de inflamación crónica, como es el caso de los pacientes con diagnóstico de LES, la HDL puede convertirse a su forma proinflamatoria, desde su estado antiinflamatorio habitual, aumentando la oxidación de LDL. También se ha descrito en el síndrome antifosfolípido primario con efectos beneficiosos sobre la molécula de adhesión VCAM1, producción de superóxido y activación de monocitos del endotelio. (30)

4.2.7.3 VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG). La velocidad de sedimentación globular está influenciada por el tamaño y número de los eritrocitos. La predicción del poder de la VSG en el riesgo coronario, se explica

por la agregación eritrocitaria acelerada causante de la producción de proteínas plasmáticas grandes, asimétricas que inhiben las fuerzas eléctricas negativas que normalmente mantienen fuera los eritrocitos. Las proteínas son las principales responsables de la formación de fibrinógeno, inmunoglobulinas, lipoproteínas y macroglobulina alfa 2. (43)

4.3 CASCADA DE INFLAMACIÓN

La AR, así como otras enfermedades autoinmunes al igual que el LES han sido consideradas como estado protrombótico, esto se explica por la activación de la cascada de inflamación de forma crónica. (37)(40). De hecho, de eventos tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), son complicaciones potencialmente mortales en más del 15% en los primeros 3 meses después del diagnóstico. (37).

La inflamación de la sinovia se produce cuando los leucocitos infiltran localmente produciendo migración y proliferación. Las interacciones de coestimulación entre las células dendríticas, células T y células B generan una respuesta autoinmune a proteínas propias que contienen citrulina. En la membrana sinovial y en el hueso adyacente, la respuesta inmunológica promueve la remodelación tisular y daño. Existe además una retroalimentación positiva mediada por la interacción con leucocitos, fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos que dan como resultados productos moleculares de daño. (14)(6)(33).

De esta manera, la migración celular aumenta la expresión de moléculas de adhesión (incluyendo integrinas, selectinas y miembros de la inmunoglobulina, Interleuquina 12, 15, 18 y 23, las moléculas de HLA de clase II y coestimulación de células T a través de la interacción de CK28 con CD80 o CD86, así como se describe la función específica de la interleuquina 17 A que sinergiza el FNT α para promover la activación de fibroblastos y condrocitos. (14)(2)(33). Por tanto la neoangiogénesis que se produce a nivel local, así como la linfangiogénesis limita la salida celular, siendo característica de sinovitis temprana, produciendo una profunda reorganización sinovial y activación de fibroblastos locales, permitiendo la acumulación del tejido inflamatorio. (14)(15)(40).

En el caso de la AR, como enfermedad inflamatoria de las articulaciones, resulta de la destrucción del cartílago articular con daño subyacente de la regulación inmune con la liberación de los mediadores inflamatorios en el líquido sinovial y la membrana sinovial que directa o indirectamente influirá en la homeostasis del cartílago, en donde los macrófagos, los linfocitos T y B y los fibroblastos sinoviales presentarán interacciones celulares. (33) (37) (50).

Por otro lado, los biomarcadores de disfunción endotelial como por ejemplo la molécula de adhesión celular vacuolar 1, la molécula de adhesión intercelular 1 y la molécula de adhesión endotelial 1, junto con los factores protrombóticos (haptoglobina, factor de Von Willebrand y activador del plasminógeno tisular también forman parte del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con enfermedades autoinmunes como en LES y AR. (2)(15)(37)(40). Esto tiene implicaciones clínicas importantes para el tratamiento de estas enfermedades, ya que los fármacos utilizados como anti inflamatorios y los inhibidores de la ciclo oxigenasa 2 afectan a los mediadores tanto de la inflamación como de la trombosis como el FNT α y la IL 6.b (19)(37)(42)(50), los mismos que se han descrito como fuertes predictores de eventos cardiovasculares posteriores. Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, actualmente se cuenta con agentes biológicos dirigidos contra la IL6 y FNT, considerados como de segunda línea de terapia.

De las citoquinas que afectan el metabolismo del cartílago, la mayoría son identificados originalmente como inmunomoduladores, como por ejemplo la IL1 y FNT que no solo estimulan a los condrocitos para la síntesis de proteinasas que degradan la matriz del cartílago, sino también que regulan la síntesis de proteínas de la matriz y la proliferación celular. Sin embargo se conoce que cada citoquina o actúa sola, al contrario, actúan en sinergia o en asociación con otras citoquinas a través de redes. De estas, la IL1, FNT e IL18 se han caracterizado como citoquinas catabólicas y sus acciones pueden ser moduladas por citoquinas inhibitoras o anabólicos producidos por los propios condrocitos o por otras células en tejidos de las articulaciones. (33)(37)(50).

La activación de la coagulación y del depósito de fibrina ha sido observada durante la respuesta compensadora a un agente infeccioso, sin embargo en el caso de enfermedades autoinmunes esta activación se perpetua y se amplifica su respuesta inflamatoria, al igual que la activación de plaquetas. (37)(40).

Las plaquetas juegan un rol importante en el desarrollo de la aterotrombosis, asociado a un incremento de eventos cardiovasculares. Algunos estudios muestran que el conteo plaquetario incrementa en conjunto con la activación de biomarcadores como CD62P (P- selectin) y DC63. (37).

4.3.1 PATOGENESIS DE LA ATEROSCLEROSIS.

El desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con diagnóstico de LES, ha sido determinada por múltiples mecanismos como resultado de la interacción tanto de factores de riesgo tradicionales como la inflamación crónica de la misma enfermedad. (30)

La interacción de mediadores inflamatorios, incluyendo leucocitos, citoquinas, moléculas de adhesión, complemento y anticuerpos producen la formación de cambios en el endotelio vascular acelerando la formación de la placa aterosclerótica. A esto se suman otros mediadores frente a pacientes con hipertensión arterial, como la lipoproteína de baja densidad oxidada (OxLDL), o citoquinas como la interleucina 1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que producen una serie de cambios inflamatorios en el endotelio vascular que activan células endoteliales y moléculas de adhesión como la molécula de adhesión celular vascular (VCAM1) y otras interleuquinas (IL6, IL8), que inducen una cascada de proinflamatoria con cambios proaterogénicos en el endotelio, los mismos que resultarán en la migración de monocitos hacia el espacio subendotelial. (42). Por otro lado las células T son reclutados hacia el subendotelio por mecanismos similares, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son transportadas en las paredes arteriales donde quedan atrapadas e interactúan con la OxLDL que a su vez estimula la fagocitosis por monocitos y macrófagos que luego se convertirán en células espumosas en torno a lesiones

ateroscleróticas en el margen de la placa en formación. En este escenario, las células musculares arteriales sufren hiperplasia, invadiendo el lumen. (30) (37).

Se conoce que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) previenen la oxidación y la inflamación por medio del transporte inverso del colesterol, es decir como antiinflamatorio. Sin embargo, en la HDL en respuesta a una fase aguda y crónica, puede actuar como proinflamatoria. (30)(42).

De todas las moléculas lipídicas, la hipertrigliceridemia en particular, aumenta el riesgo de viscosidad sanguínea, por tanto una ingestión de comida rica en grasa insaturada puede causar disfunción endotelial en sujetos sanos, que representa uno de los mecanismos básicos de formación del trombo, así como cambios transitorios en la actividad del factor coagulante VII, aumentando el potencial trombogénico y antifibrinolítico. (47).

4.3.2 INTERLEUQUINA 1 (IL1) Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (FNT)

Numerosos estudios han indicado que tanto la IL1 como el FNT son las citoquinas catabólicas más predominantes implicadas en la destrucción del cartílago articular en el caso de los pacientes con Artritis Reumatoidea. De esto, se conoce que la IL1 es regulador de la función de los condrocitos y se deriva en gran parte de la membrana sinovial o de los monocitos y macrófagos que inducen la producción de proteinasas que degradan el cartílago. De esta forma, los condrocitos responden a la liberación no solo de las citoquinas sino mediante la síntesis de ellos, por medio de un proceso destructivo. (33).

En el caso de la IL1, tiene la capacidad de estimular la producción de la mayoría de las proteinasas que participan en la destrucción del cartílago, por medio de la interacción en la matriz, mantiene la inflamación aguda y la erosión del cartílago, mientras que el FNTa produce muchos efectos sobre los condrocitos similares a los efectos de la IL1, que incluyen la estimulación en la producción de las proteinasas y supresión de la síntesis de la matriz del cartílago que de esta forma

degradan la matriz. Sin embargo, la IL1 es aproximadamente de 100 a 1000 veces más potente que el FNT, con fuertes efectos sinérgicos. (33).

Tanto la IL1 como el FNTa, también inducen la producción de un número de mediadores inflamatorios que pueden modular las respuestas de los condrocitos, incluyendo el óxido nítrico (ON) y la prostaglandina E2, mediante la estimulación de la expresión o actividad de la cicloxigenasa y la fosfolipasa A2 soluble. Se sabe además que el ON también juega un papel importante en la apoptosis de los condrocitos. (33).

A pesar del éxito de la terapia anti FNT para la AR, todavía existe mucho por descubrir otras estrategias que impidan la amplia pérdida del hueso, así como una mayor comprensión de las contribuciones de los mediadores conocidos, para ofrecer nuevas terapias para dirigir la destrucción del cartílago en la enfermedad inflamatoria articular. (33).

En el caso de el LES, se ha demostrado que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares se asocia a niveles altos de biomarcadores de disfunción endotelial como la molécula de adhesión vascular 1 y anticuerpos protrombóticos. (14) (2)

4.3.3 INTERLEUQUINA 6 (IL6) Y PROTEINA C REACTIVA (PCR)

Se cree que la IL6 es la citoquina principal responsable en la producción de la PCR, por lo tanto, un nivel bajo de ILB en estos pacientes podría explicar los niveles bajos de PCR. Sin embargo, algunos estudios demuestran una fuerte asociación entre IL6 y niveles de actividad de la enfermedad, tanto en pacientes con LES como en AR. Los pacientes con LES son capaces de producir un significativo nivel de PCR en respuesta a infecciones, defecto genético en los hepatocitos, anticuerpos para IL6 o deficiencia de otras citoquinas, así como pacientes con uso de corticoides o medicamentos citotóxicos. (42).

Se ha planteado la hipótesis de que un aumento en la expresión del FNT tipo I en el LES puede explicar el incremento de la IL6 y PCR en este grupo de pacientes,

siendo crítico el control de estas citoquinas para evitar el daño tisular por inflamación crónica. Swaak et al encontraron una asociación posible entre IL6 y PCR en la exacerbación de comorbilidades incluyendo serositis. (42).

4.4 MANEJO DE ATEROSCLEROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDEA Y LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO

4.4.1 ESTATINAS. Las estatinas se han convertido en la herramienta básica usada en población general reduciendo la mortalidad cardiovascular, además de presentar efectos beneficiosos antiinflamatorios e inmunomoduladores incluyendo la disminución de secreción de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, activación de células T y regulación de la síntesis de óxido nítrico. (30) (47). Sin embargo en los pacientes con LES, sus efectos no son concluyentes, ya que el riesgo cardiovascular depende no solo de los factores clásicos como se lo ha expuesto anteriormente sino por TNF α , factor de crecimiento endotelial, IL6, PCR, depósito de calcio coronario y otros, los cuales no son modificados por las estatinas. (30). El estudio APPLE (Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus) demostró disminución significativa de los niveles de lípidos y PCR, sin embargo no se demostró un impacto significativo en la progresión del desarrollo de síndrome coronario. (30), así como la disminución del desarrollo de trombosis venosa profunda, como se lo observa en un estudio con uso de Rosuvastatina de 20mg/día reduciendo aproximadamente el 43% de riesgo de tromboembolismo. (46)(47) Esto sugiere que la identificación de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con LES pueden beneficiarse del uso de las estatinas, lamentablemente sin modificar un evento cardiovascular.

Diferentes estudios experimentales y clínicos han confirmado el efecto antiinflamatorio de las estatinas. El estudio PROVE IT TIMI 22, sugiere que los efectos clínicos de las estatinas en pacientes con enfermedad coronaria dependen de la reducción de LDL colesterol y PCR y que la eficacia de altas dosis de atorvastatina es superior a las dosis bajas de pravastatina. (47).

En el estudio prospectivo PRINCE, se evidenció que la pravastatina redujo significativamente los niveles de PCR y LDL de forma independiente, otro estudio. (47).

Las propiedades antitrombóticas de las estatinas también pueden ser atribuibles a su capacidad para inhibir la producción de factor tisular, activador de la vía extrínseca, esto se demostró en el estudio ASTROCAP, donde se observó que las estatinas reducen la actividad del factor tisular, así como la infiltración de macrófagos, reducción de la generación de trombina, fibrinógeno y la acción de los factores V y VII. (47).

4.4.2 ANTIMALARICOS. Dentro del manejo de aterosclerosis en pacientes con LES, se ha sugerido que la hidroxicloroquina puede proporcionar cierta protección de riesgo cardiovascular, por beneficio indirecto cardioprotector por disminución del perfil lipídico y control glicémico, reduce además la incidencia de eventos trombóticos. (30) (37).

4.4.3 METOTREXATE.

Como se ha mencionado, en los pacientes con AR, la relación íntima media es mayor, observándose con mayor frecuencia placas ateroscleróticas en la arteria carótida, junto con la calcificación de la misma y PCR elevado, tanto por su propia enfermedad y proceso inflamatorio crónico, así como el uso de esteroides que pueden dañar la pared del vaso, aumentando la morbilidad cardiovascular. Según Solomon y colaboradores, reportaron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que habían recibido ciclosporina y azatioprina, mientras que los pacientes que usaron metotrexate, mostraron una asociación con menor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes con AR que no tomaron este medicamento. (48)(49)

Lo mencionado anteriormente se sustenta en algunos estudios que sugieren posibles mecanismos del metotrexate como ateroprotector mediante la modulación de la proteína cicloquinasa de unión (AMPK CREB) y la vía intramural para prevenir el engrosamiento de la íntima y la inflamación sistémica crónica. De esta

forma el metotrexate promueve el transporte inverso del colesterol mediante la activación del receptor A2A de adenosina y limita la formación de células espumosas, mejora el perfil lipídico y reduce la actividad de la enfermedad controlando la inflamación crónica y progresión de la aterosclerosis. Por lo que se sugiere como alta prioridad el uso de metotrexate no solo para controlar la progresión de la enfermedad sino para suprimir la aterosclerosis y el riesgo de ECV relacionados con la AR y su mortalidad. (36) (37) (48) (49).

4.4.4 COLCHICINA.

La colchicina ha sido utilizada para su actividad antiinflamatoria para el tratamiento de la fiebre mediterránea, pericarditis crónica, artritis y gota. Sus propiedades ateroprotectoras se explican porque inhibe la formación de microtúbulos del citoesqueleto y conduce a la disminución de transporte de vesículas, inhibe específicamente la fosforilación de tirosina, lo que lleva a la disminución de leucotrieno B, IL1B y desencadena. (49).

En un estudio de casos y controles retrospectivo de 1288 pacientes con gota, la terapia de colchicina (0.5mg por día) se asoció con una disminución en el riesgo de infarto de miocardio (en el 44% de los pacientes). (49)

4.4.5 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

El sildenafil, vardenafil y tadalafil inhibe la cGMP por la fosfodiesterasa 5, utilizados para la disfunción eréctil e hipertensión pulmonar primaria. Sin embargo el sildenafil restablece la función endotelial y retrasa el desarrollo de la aterosclerosis mejorando la vía del óxido nítrico y reducción del estrés oxidativo. (49)

CAPITULO V

ESTUDIO METODOLÓGICO

5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN. El siguiente es un estudio de validación de pruebas de estimación de riesgo cardiovascular dispuesto en dos grupos de cohortes de enfermedades autoinmunes. La primera cohorte corresponde al grupo de pacientes con diagnóstico de AR (de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología) y la segunda cohorte corresponde al grupo de pacientes con diagnóstico de LES.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La primera cohorte corresponde al grupo de pacientes con diagnóstico de AR (de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología) en quienes se calculará el riesgo cardiovascular por medio de parámetros de laboratorio (PCR, VSG), eco carotideo (hiperplasia endotelial y/o presencia de placa aterosclerótica) y escala modificada de Framingham (Escala de Framingham multiplicado por 1.5).

La segunda cohorte corresponde al grupo de pacientes con diagnóstico de LES que serán sometidos a la estimación de riesgo cardiovascular por medio de iguales parámetros mencionados.

El rango de valores normales de la íntima – media tanto en la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotideos oscila entre 0,4 y 1 mm, con una progresión anual de 0,01 a 0,02 mm. En adultos se puede considerar que la íntima- media de la carótida común mayor de 0,82 mm tiene riesgo precoz de accidente cerebrovascular y mayor a 0.89 mm para eventos cardiovasculares. En este estudio se toma como punto de corte 0.80 para riesgo vascular.

De esta forma las dos cohortes son comparadas de acuerdo a su riesgo cardiovascular.

5.2.3 LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO. Este estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (centro de atención de salud nivel III) en el

Servicio de Medicina Interna, en donde se atienden pacientes con múltiples patologías incluyendo enfermedades autoinmunes.

5.2.4 MUESTRA. Para el cálculo muestral se trabajará con la siguiente fórmula de cohortes, con intervalo de confianza del 95%, margen Nivel de confianza 95%, margen de error del 5% y prevalencia del 0.5%, considerando a pacientes con el diagnóstico de LES y AR.

$$n = \frac{K^2 N p q}{e^2 (N-1) + K^2 p q}$$

El universo es de 100 pacientes, con una muestra de 79 pacientes. Este estudio abarca 90 pacientes, del cual se ha dividido en 45 casos con diagnóstico de AR y 50 casos con diagnóstico de LES.

n 79	muestra
N 100	Tamaño universo
k	desviación del valor medio para lograr el nivel de confianza deseado
e	Margen de error
p	Proporción
q 1-0.5	

5.2.5 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de AR (de acuerdo a los criterios de la sociedad americana de Reumatología), que se encuentren en tratamiento clínico o en terapia biológica. Pacientes con diagnóstico de LES en tratamiento clínico o en terapia biológica. Quienes acepten voluntariamente ser parte del estudio.

5.2.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes sin diagnóstico de LES y AR. Pacientes con otro diagnóstico de enfermedad autoinmune, en hemodiálisis y quienes se nieguen a ser parte de este estudio.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Este estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de AR y LES que cumplieron con criterios de inclusión, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde 1 de Septiembre hasta el 31 de Diciembre 2015, con la autorización del Comité de Bioética de dicho Hospital.

Se analizó a 90 pacientes, de los cuales 45 pacientes corresponden a la cohorte de AR y 45 pacientes a la cohorte de LES, a quienes se les realizó una escala de Framingham clásica, Framingham modificado, PCR, VSG y eco carotideo con medición de hiperplasia íntima media y presencia o no de placa aterosclerótica.

Se excluyeron a los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y quienes tengan diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes que no correspondan a AR y LES.

6.1 DESCRIPCION INICIAL

6.1.1 VARIABLES DESCRIPTORAS DE LA POBLACIÓN

Los pacientes que se incluyen en el estudio son adultos jóvenes, adultos y ancianos, descartando edades pediátricas, sin embargo se obtuvo 2 casos de pacientes de 13 años y 15 años en el grupo de AR y LES respectivamente, quienes fueron evaluados en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna.

En el caso de la cohorte de pacientes con diagnóstico de AR, la edad promedio fue de $49,22 \pm 14,005$ años, siendo la edad mínima de 13 años y la edad máxima de 77 años, de estos, el grupo de adolescentes (14 a 17 años) y adultos jóvenes se presentó con el menor porcentaje de la población: 2,2% y 8,9% respectivamente, mientras que el grupo de adultos (36 a 64 años) corresponde al 64,4%, con una población predominantemente femenina (26 pacientes) (Tabla N. 1, Gráfico N. 1).

**TABLA N.1 FRECUENCIA DE GRUPOS DE EDAD Y GÉNERO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento

		GÉNERO		Total
		MASCULINO	FEMENINO	
GRUPOS DE EDAD	14 A 17 AÑOS	1	0	1
	18 A 35 AÑOS	0	4	4
	36 A 64 AÑOS	3	26	29
	>65 AÑOS	3	8	11
Total		7	38	45

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

En la cohorte de pacientes con diagnóstico de LES, la edad promedio fue de 36,84 \pm 13,63 años, con un mínimo de 15 años y un máximo de 71 años. El grupo de edad correspondiente a adolescentes (14 a 17 años) obtuvo el 4,4%, seguido del grupo de ancianos con el 2,2% y adultos jóvenes con el 33,3%, mientras que el grupo de adultos (36 a 64 años) obtuvo los porcentajes más altos que corresponden al 60%. De estos, se observó una población mayoritariamente femenina en el grupo de adultos y adultos jóvenes (Tabla N.2, Gráfico N.2)

**TABLA N.2 FRECUENCIA DE GRUPOS DE EDAD Y
GÉNERO
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Recuento

		GÉNERO		Total
		MASCULINO	FEMENINO	
GRUPOS DE EDAD	14 A 17 AÑOS	1	1	2
	18 A 35 AÑOS	2	13	15
	36 A 64 AÑOS	2	25	27
	>65 AÑOS	0	1	1

Total	5	40	45
-------	---	----	----

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.1.2 VARIABLES DESCRIPTORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

De acuerdo a los grupos de edades, se observó que 33 pacientes (4 del grupo de adultos jóvenes y 29 del grupo de adultos) presentaron riesgo cardiovascular significativo, tomando en cuenta la escala modificada de Framingham en la cohorte de AR (Tabla N.3), mientras que 42 pacientes en el grupo de LES se presentaron con riesgo significativo, de los cuales 15 pacientes correspondieron a adultos jóvenes y 27 a adultos de 36 a 64 años (Tabla N.4).

**TABLA N. 3 FRECUENCIA DE GRUPOS DE EDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento		FRAMINGHAM MODIFICADO		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
GRUPOS DE EDAD	14 A 17 AÑOS	0	1	1
	18 A 35 AÑOS	1	3	4
	36 A 64 AÑOS	11	18	29
	>65 AÑOS	7	4	11
Total		19	26	45

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 4 FRECUENCIA DE EDAD Y RIESGO
CARDIOVASCULAR COHORTE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Recuento		FRAMINGHAM MODIFICADO		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
EDAD	14 A 17 AÑOS	0	2	2
	18 A 35 AÑOS	4	11	15
	36 A 64 AÑOS	11	16	27
	>65 AÑOS	1	0	1
Total		16	29	45

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

Las enfermedades cardiovasculares que se presentaron en la cohorte de AR fueron: HTA (20%), Aterosclerosis (5%) ECV (1) e IAM (1%), mientras que en el grupo de LES el 12% de los pacientes presentó HTA sin evidencia de otros eventos cardiovasculares.

Los pacientes con AR, presentaron un IMC mínimo de 20 y máximo de 37,6, con un promedio de $26,86 \pm 4,00$, no se obtuvo pacientes con bajo peso ni obesidad mórbida, siendo el sobrepeso y el normopeso las variables con mayor porcentaje, 48,9% y 31,1% respectivamente, mientras que en la cohorte de pacientes con LES se evidenció un evento similar con un 48,9% en el grupo de sobrepeso y 31,1% en el grupo de normopeso, sin pacientes con bajo peso ni obesidad mórbida.

En la escala clásica de Framingham, el 66,7% de los pacientes tuvo riesgo bajo, seguido por riesgo moderado y alto que corresponde al 13,3% cada uno y riesgo moderado al 6,7% en la cohorte de pacientes con AR (Tabla N. 5). En el caso de los pacientes con LES se observó que existe un mayor porcentaje en bajo riesgo

(58%), seguido por el riesgo moderado que corresponde al 30%. No se obtuvo pacientes con muy alto riesgo (Tabla N.6)

**TABLA N. 5 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE RIESGO
CARDIOVASCULAR POR FRAMINGHAM CLASICO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<5% bajo riesgo	30	66,7	66,7	66,7
	5 a 9,9% riesgo moderado	3	6,7	6,7	73,3
	10 a 14,9% riesgo alto	6	13,3	13,3	86,7
	>15% riesgo muy alto	6	13,3	13,3	100,0
	Total	45	100,0	100,0	

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 6 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE RIESGO CARDIOVASCULAR
POR FRAMINGHAM CLASICO
COHORTE LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<5% bajo riesgo	29	58,0	64,4	64,4
	5 a 9,9% riesgo moderado	15	30,0	33,3	97,8
	10 a 14,9% riesgo alto	1	2,0	2,2	100,0
	Total	45	90,0	100,0	
Perdidos	Sistema	5	10,0		
Total		50	100,0		

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

Se obtuvo el riesgo cardiovascular por medio de la escala modificada de Framingham en las dos cohortes, evidenciando que el 57,8% y 58% corresponde

a pacientes con bajo riesgo CV en AR y LES respectivamente, seguido por el 26,7% con muy alto riesgo en AR y 20% con riesgo moderado en LES (Tabla N. 7 y 8).

**TABLA N. 7 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE RIESGO
CARDIOVASCULAR POR FRAMINGHAM MODIFICADO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<5% BAJO RIESGO	26	57,8	57,8	57,8
	5 A 9,9 RIESGO MODERADO	4	8,9	8,9	66,7
	10 A 14,9% RIESGO ALTO	3	6,7	6,7	73,3
	>15% RIESGO MUY ALTO	12	26,7	26,7	100,0
	Total	45	100,0	100,0	

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 8 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE RIESGO CARDIOVASCULAR
POR FRAMINGHAM MODIFICADO
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<5% BAJO RIESGO	29	58,0	64,4	64,4
	5 A 9,9% RIESGO MODERADO	10	20,0	22,2	86,7
	10 A 14,9% RIESGO ALTO	5	10,0	11,1	97,8
	>15% RIESGO MUY ALTO	1	2,0	2,2	100,0
	Total	45	90,0	100,0	
Perdidos	Sistema	5	10,0		
Total		50	100,0		

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.1.3 VARIABLES DESCRIPTORAS DE REACTANTES DE FASE AGUDA DE ACUERDO A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

En la cohorte de AR, la PCR se presentó con un mínimo de 0,20 mg/dl y máximo de 384 mg/dl, siendo el punto de corte de hasta 1 mg/dl como valor normal o riesgo cardiovascular bajo que correspondió al 13,3%, y el 73.3% al grupo de alto riesgo con valores mayores a 3mg/dl (Tabla N 9). En la cohorte de LES el valor promedio fue de 60,26 \pm 120,47 mg/dl, con un mínimo de 0,10 y un máximo de 562 mg/dl, donde el 82% presento valores por encima de 3mg/dl que corresponde a alto riesgo cardiovascular (Tabla N.9 y 10).

**TABLA N. 9 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE PCR PARA RIESGO CARDIOVASCULAR
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<1MG/DL BAJO	6	13,3	13,3	13,3
	1 A 3 MG/DL MODERADO	6	13,3	13,3	26,7
	>3 MG/DL ALTO	33	73,3	73,3	100,0
	Total	45	100,0	100,0	

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 10 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE PCR PARA RIESGO CARDIOVASCULAR
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<1MG/DL BAJO	3	6,0	6,7	6,7
	1 A 3 MG/DL MODERADO	1	2,0	2,2	8,9
	>3 MG/DL ALTO	41	82,0	91,1	100,0
	Total	45	90,0	100,0	
Perdidos	Sistema	5	10,0		
Total		50	100,0		

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

La VSG en AR demostró un valor promedio de $22,53 \pm 15,60$ mm/h con un mínimo de 3 y máximo de 59 mm/h, de estos, el 62,2% de los pacientes con AR tuvieron valores considerados como patológicos o con riesgo cardiovascular. En la cohorte de LES se obtuvo un promedio de $33,21 \pm 24,29$ mm/h, con un mínimo de 3 y máximo de 101 mm/h, de estos el 62% de los pacientes tuvieron valores patológicos (Tabla N. 11 y 12)

**TABLA N. 11 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE VSG PARA
RIESGO CARDIOVASCULAR
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	17	37,8	37,8	37,8
	PATOLOGICO	28	62,2	62,2	100,0
	Total	45	100,0	100,0	

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 12 FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE VSG PARA RIESGO
CARDIOVASCULAR
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	14	28,0	31,1	31,1
	PATOLOGICO	31	62,0	68,9	100,0
	Total	45	90,0	100,0	
Perdidos	Sistema	5	10,0		
Total		50	100,0		

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus

6.1.4 VARIABLES DESCRIPTORAS DE ECO CAROTÍDEO DE ACUERDO A ENFERMEDAD AUTOINMUNE

En AR se obtuvo un promedio de $0,9 \pm 0,54\text{mm}$ para hiperplasia endotelial con un mínimo de 0,50 y máximo de 3,90, donde el 24,4% corresponde a valores $<0,50\text{mm}$, seguido por el 11% con valores de 1mm y el 6,7% a 0,9 y 1,50mm. En el grupo de LES, el valor promedio fue de $0,64 \pm 0,34\text{mm}$ con un máximo de 1,60, correspondiendo el 51% a pacientes con una relación íntima media de 0,5mm, seguido por el 8,9% con valores de hiperplasia de 0,8mm. (Tabla N. 13 y 14)

**TABLA N.13 ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS DE HIPERPLASIA ENDOTELIAL
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
HIPERPLASIA ENDOTELIAL	45	,50	3,90	,9687	,54673
N válido (por lista)	45				

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

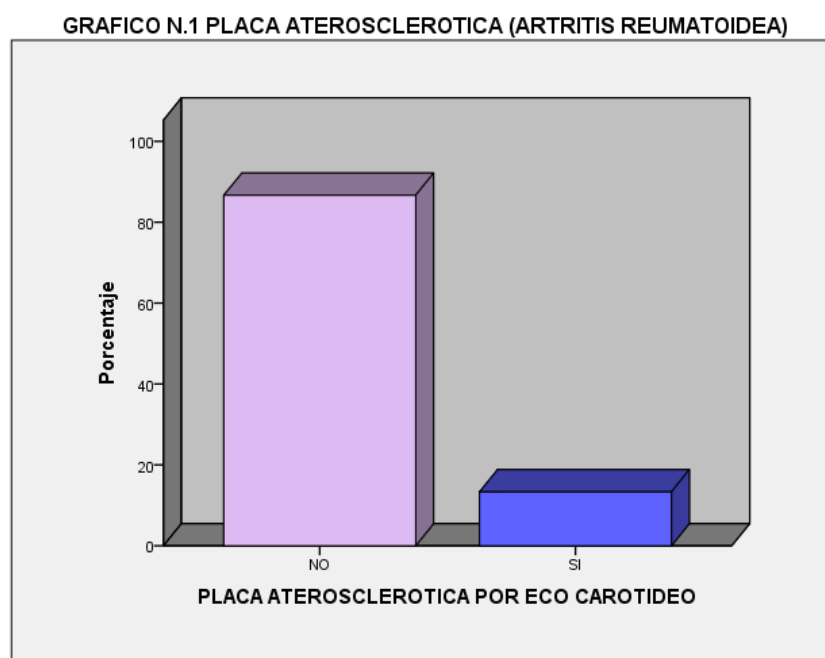
**TABLA N. 14 ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS DE HIPERPLASIA ENDOTELIAL
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
HIPERPLASIA ENDOTELIAL	45	,00	1,60	,6473	,34901
N válido (por lista)	45				

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus

Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

La presencia de placa aterosclerótica se obtuvo en el 13,3% de los pacientes con AR, mientras que no se presentó este evento en ningún paciente con LES (Grafico N. 1)



Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.2 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

6.2.1 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO POR ESCALAS PRONOSTICAS

En ambas cohortes, se realizó la escala clásica de Framingham (gold estándar) para estimación de riesgo cardiovascular. En el grupo de AR, los pacientes con Framingham moderado, alto y muy alto tuvieron 5,17 veces más probabilidades de presentar riesgo para desarrollar el evento, al igual que en los pacientes con LES con un riesgo de 4,5 veces, ambos fueron estadísticamente significativos (Tabla N.15 y 16).

**TABLA N. 15 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FRAMINGHAM
CLASICO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM CLASICO	PRESENTE	8	7	15
	AUSENTE	5	25	30
Total		13	32	45

OR: 5,17; IC95%: 1,4 – 23,09; Xi2: 6,54; GL: 1; p 0.011

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 16 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FRAMINGHAM
CLASICO
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM CLASICO	PRESENTE	4	12	16
	AUSENTE	2	27	29
Total		6	39	45

OR: 4,5; IC95%: 0,72 – 28,01; Xi2: 2,92; GL: 1; p 0.08

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

La escala modificada de Framingham, presentó un riesgo de 4,9 veces de desarrollar riesgo cardiovascular en la cohorte de AR. De igual forma se observó un riesgo de 4,5 veces en LES, ambas escalas fueron estadísticamente significativas. (Tabla N. 17 y 18).

**TABLA N. 17 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FRAMINGHAM MODIFICADO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM	PRESENTE	9	10	19
MODIFICADO	AUSENTE	4	22	26
Total		13	32	45

OR: 4,9; IC95%: 1,22 – 19,9; χ^2 : 5,4; GL: 1; p 0.019

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 18 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FRAMINGHAM
MODIFICADO
COHORTE DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM	PRESENTE	4	12	16
MODIFICADO	AUSENTE	2	27	29
Total		6	39	45

OR: 4,5; IC95%: 0,72 – 28,01; Xi2: 2,92; GL: 1; p 0.08

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.2.2 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO POR REACTANTES DE FASE AGUDA

Los valores de PCR considerados como patológicos (>1mg/dl) no presentaron riesgo para el evento (OR 0,6), como tampoco se observó en el caso de la cohorte de LES (OR 0,8) siendo estadísticamente significativo. (Tabla N. 19 y 20)

**TABLA N. 19 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO
PROTEINA C REACTIVA
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
PCR	PRESENTE	13	27	40
	AUSENTE	0	5	5
Total		13	32	45

OR: 0,6; IC95%: 0,54 – 0,83; Xi2: 2,28; GL: 1; p 0.13

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 20 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO
PROTEINA C REACTIVA
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Recuento		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
PCR	PRESENTE	6	36	42
	AUSENTE	0	3	3
Total		6	39	45

OR: 0,85; IC95%: 0,75 – 0,97; Xi2: 0,49; GL: 1; p 0.48

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

Los valores mayores de 15mm/h en hombres y mayores de 20 mm/h en mujeres fueron considerados como patológicos. En el caso de la cohorte de AR, la VSG se presentó con un riesgo para desarrollar el evento de 1,53 veces, no estadísticamente significativo. Sin embargo, en la cohorte de LES no hubo asociación de riesgo (OR 0,39) (Tabla N. 21 y 22)

**TABLA N. 21 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO
VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACIÓN
GLOBULAR
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
VSG	PRESENTE	9	19	28
	AUSENTE	4	13	17
Total		13	32	45

OR: 1,53; IC95%: 0,39 – 6,07; Xi2: 0,38; GL: 1; p 0.53

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 22 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO
VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACIÓN
GLOBULAR
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Recuento

		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
VSG	PRESENTE	3	28	31
	AUSENTE	3	11	14
Total		6	39	45

OR: 0,39; IC95%: 0,69 – 2,25; Xi2: 1,15; GL: 1; p 0.28

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.3 ANALISIS DE VALIDEZ DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

6.3.1 VALIDACIÓN DE FRAMINGHAM MODIFICADO

Tomando a la escala clásica de Framingham como gold estándar para predecir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de AR y LES, se propuso validar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la pruebas diagnósticas no invasivas.

En la cohorte de AR, la escala modificada de Framingham demostró una alta capacidad para discriminar a los pacientes sanos con valores de Framingham modificado bajos o riesgo ausente con un VPN del 84,6%, su capacidad de identificar a los pacientes con enfermedad cardiovascular fue baja con un VPP del 47,4%. (Tabla N. 23). Del mismo modo se evidenció un alto VPN en el caso de la cohorte de LES del 93,1% (Tabla N. 24)

**TABLA N. 23 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: FRAMINGHAM MODIFICADO
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM MODIFICADO	PRESENTE	Recuento	9	10	19
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	VPP 47,4%	52,6%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	4	22	26
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	15,4%	VPN 84,6%	100,0%
Total		Recuento	13	32	45
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	28,9%	71,1%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 24 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: FRAMINGHAM MODIFICADO
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR RR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
FRAMINGHAM MODIFICADO RR	PRESENTE	Recuento	4	12	16
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	VPP 25,0%	75,0%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	2	27	29
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	6,9%	VPN 93,1%	100,0%
Total		Recuento	6	39	45
		% dentro de FRAMINGHAM MODIFICADO RR	13,3%	86,7%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.3.2 VALIDACIÓN DE PCR

Los valores normales o bajos de PCR mostraron tener una alta capacidad predictiva de pacientes sanos o sin enfermedad cardiovascular con un VPN del 100%, (Tabla N. 25), que del mismo modo se evidencia en el en el grupo de LES. (Tabla N. 26).

**TABLA N. 25 VALIDACIÓN DE PRUEBAS : PROTEINA C REACTIVA
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
PCR	PRESENTE	Recuento	13	27	40

		% dentro de PCR RR	VPP 32,5%	67,5%	100,0%
AUSENTE	Recuento		0	5	5
	% dentro de PCR RR		0,0%	VPN 100,0%	100,0%
Total	Recuento		13	32	45
	% dentro de PCR RR		28,9%	71,1%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 26 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: PROTIENA C REACTIVA
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
PCR	PRESENTE	Recuento	6	36	42
		% dentro de PCR RR	VPP 14,3%	85,7%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	0	3	3
		% dentro de PCR RR	0,0%	VPN 100,0%	100,0%
Total		Recuento	6	39	45
		% dentro de PCR RR	13,3%	86,7%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

6.3.3 VALIDACIÓN DE VSG

Los valores normales VSG mostraron un VPN moderadamente alto del 76,5% para la identificación de pacientes sanos, pero con un VPP bajo del 32,1% en el grupos de AR. Por otro lado, en la cohorte de LES, se observa el mismo patrón de identificación (VPP 9,7%, VPN 78,6%). (Tabla N. 27 y 28).

**TABLA N. 27 VALIDACIÓN DE PRUEBAS VELOCIDAD DE
ERITROSEDIMENTACIÓN GLOBULAR
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
VSG	PRESENTE	Recuento	9	19	28
		% dentro de VSG RR	VPP 32,1%	67,9%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	4	13	17
		% dentro de VSG RR	23,5%	VPN 76,5%	100,0%
Total		Recuento	13	32	45
		% dentro de VSG RR	28,9%	71,1%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 28 VALIDACIÓN DE PRUEBAS VELOCIDAD DE
ERITROSEDIMENTACIÓN GLOBULAR
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
VSG	PRESENTE	Recuento	3	28	31
		% dentro de VSG_RR	VPP 9,7%	90,3%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	3	11	14
		% dentro de VSG_RR	21,4%	VPN 78,6%	100,0%
Total		Recuento	6	39	45
		% dentro de VSG_RR	13,3%	86,7%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus

6.3.4 VALIDACIÓN DE ECOCAROTIDEO: HIPERPLASIA ENDOTELIAL Y PRESENCIA DE PLACA ATEROSCLERÓTICA

La capacidad del eco doppler para evidenciar la presencia de hiperplasia endotelial en las carótidas, considerada con un valor >0.8 , en pacientes con AR fue del 33.3% con una discriminación alta en pacientes sanos del 83,3%, lo que también se observó en el grupo de LES (VPP 6,3%, VPN 82,8%) (Tabla N. 29 y 30).

TABLA N. 29 VALIDACIÓN DE PRUEBAS : ECO CAROTIDEO E HIPERPLASI ENDOTELIAL

COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
HIPERPLASIA ENDOTELIAL	PRESENTE	Recuento	11	22	33
		% dentro de HIPERPLASI ENDOTELIAL RR	VPP 33,3%	66,7%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	2	10	12
		% dentro de HIPERPLASI ENDOTELIAL RR	16,7%	VPN 83,3%	100,0%
Total		Recuento	13	32	45
		% dentro de HIPERPLASI ENDOTELIAL RR	28,9%	71,1%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

**TABLA N. 30 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: ECO CAROTIDEO E
HIPERPLASIA ENDOTELIAL
COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
HIPERPLASIA ENDOTELIAL RR	PRESENTE	Recuento	1	15	16
		% dentro de HIPERPLASIA ENDOTELIAL RR	VPP 6,3%	93,8%	100,0%
	AUSENTE	Recuento	5	24	29
		% dentro de HIPERPLASIA ENDOTELIAL RR	17,2%	VPN 82,8%	100,0%
Total		Recuento	6	39	45
		% dentro de HIPERPLASIA ENDOTELIAL RR	13,3%	86,7%	100,0%

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

La placa aterosclerótica estuvo presente en el grupo de AR, representando con un VPP del 33,3% y VPN del 71%, sin embargo en la cohorte de LES no se mostró ningún paciente con placa aterosclerótica, con un VPN 86,7% (Tabla N. 31 y 32)

**TABLA N. 31 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: ECO CAROTIDE Y PLACA
ATEROSCLEROTICA
COHORTE ARTRITIS REUMATOIDEA**

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
PLACA	PRESENTE	Recuento	2	4	6

ATEROSCLEROTICA	% dentro de PLACA	VPP	66,7%	100,0%
	ATEROSCLEROTICA RR	33,3%		
AUSENTE	Recuento	11	28	39
	% dentro de PLACA	28,2%	VPN	100,0%
	ATEROSCLEROTICA RR		71,8%	
Total	Recuento	13	32	45
	% dentro de PLACA	28,9%	71,1%	100,0%
	ATEROSCLEROTICA RR			

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

TABLA N. 32 VALIDACIÓN DE PRUEBAS: ECO CAROTIDEO Y PLACA ATEROSCLEROTICA COHORTE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

			ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
PLACA	AUSENTE	Recuento	6	39	45
ATEROSCLEROTICA		% dentro de PLACA	13,3%	VPN	100,0%
		ATEROSCLEROTICA RR		86,7%	
Total		Recuento	6	39	45
		% dentro de PLACA	13,3%	86,7%	100,0%
		ATEROSCLEROTICA RR			

Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

CAPITULO VII

7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El RCV se presenta en patologías con base de inflamación crónica tal como Artritis Reumatoidea (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES), entre los que el infarto de miocardio (IAM) y la enfermedad cerebrovascular (ECV) son los eventos más comunes, siendo responsables del 30 al 40% de la mortalidad de este grupo⁽¹⁾, En estos grupos, el incremento de RCV es multifactorial, asociado tanto a la propia enfermedad por un proceso de inflamación crónica, factores clásicos, reactantes de fase aguda, así como al efecto adverso de tratamientos; sin embargo actualmente se subestima el RCV, siendo una complicación real que incrementa costos y días de hospitalización. Por tanto la detección y prevención de las enfermedades cardiovasculares se considera un reto en la prevención y manejo en la práctica médica para la modificación de dichos factores.

De acuerdo a los resultados de variables descriptivas por edad y género, los pacientes de este estudio fueron en su mayoría adultos jóvenes mujeres (en el caso de la cohorte de AR la edad promedio fue de $49,22 \pm 14,005$ años y en LES de $36,84 \pm 13,63$ años) (Tabla N.1 y 2).

A pesar de que la población de este estudio fue joven, se observó un fenómeno interesante, en relación a la presencia de RCV significativo tanto en el grupo de adultos jóvenes (18 a 35 años) como en el grupo de adultos (36 a 64 años), donde 33 pacientes en la cohorte AR y 33 pacientes en la cohorte de LES, se vieron involucrados en este resultado (Tabla N. 3 y 4).

En ambas cohortes, se realizó IMC, como factor clásico para RCV, en el grupo de AR, el IMC mínimo fue de 20 y máximo de 37,6, con un promedio de $26,86 \pm 4,00$, no se obtuvo pacientes con bajo peso ni obesidad mórbida, siendo el sobrepeso y el normopeso las variables con mayor porcentaje, 48,9% y 31,1% respectivamente, mientras que en la cohorte de pacientes con LES se evidenció un evento similar con un 48,9% en el grupo de sobrepeso y 31,1% en el grupo de normopeso, sin pacientes con bajo peso ni obesidad mórbida (Tabla N 5).

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares que se presentaron en la cohorte de AR fueron: HTA (20%), Aterosclerosis (5%) ECV (1%) e IAM (1%), mientras que en el grupo de LES el 12% de los pacientes presentó HTA sin evidencia de otros eventos cardiovasculares.

Según los resultados obtenidos en la escala clásica de Framingham en la cohorte de la AR el 66,7% de los pacientes tuvo riesgo bajo (Framingham < 5%) seguido por riesgo moderado y alto. (Tabla N. 5). De este grupo de pacientes se obtuvo también el riesgo cardiovascular por medio de la escala modificada de Framingham donde el riesgo bajo disminuyó (57,8%) , incrementándose el 26,7% de pacientes con riesgo muy alto (Tabla N. 7). En el caso de los pacientes con LES, sobre la escala clásica de Framingham se observó que existe un mayor porcentaje en bajo riesgo (58%), seguido por el riesgo moderado que corresponde al 30%, sin evidenciar pacientes con muy alto riesgo (Tabla N.6). Se obtuvo el riesgo cardiovascular por medio de la escala modificada de Framingham, evidenciando que el 58% de los pacientes tiene bajo riesgo de desarrollar enfermedad CV, y el 20% con riesgo moderado (Tabla N. 8).

De acuerdo a los reactantes de fase aguda, el corte de valor de PCR fue de 1mg/dl como patológico. En la cohorte de AR se presentó con un mínimo de 0,20 mg/dl y máximo de 384 mg/dl, siendo los valores de VSG normales o riesgo cardiovascular bajo del 13,3%, mientras que el 73.3% al grupo de alto riesgo o con valores mayores a 3mg/dl (Tabla N 9). Por otro lado, en la cohorte de LES el valor promedio fue de $60,26 \pm 120,47$ mg/dl, donde el mayor porcentaje del 82%

presento valores por encima de 3mg/dl (Tabla N.10). Otra reactante de fase aguda medible fue la VSG, la misma que se tomó como valor de corte <15mm/h en hombres y <20mm/h en mujeres. Tomando en cuenta estos valores, el estudio demostró que en el grupo de pacientes con AR el valor promedio fue de $22,53 \pm 15,60$ mm/h (mínimo de 3 y máximo de 59mm/h), de estos, el 62,2% de los pacientes con AR tuvieron valores considerados como patológicos o con riesgo cardiovascular y el 37,9 % restante como normales (Tabla N. 11). En la cohorte de LES se obtuvo un promedio de $33,21 \pm 24,29$ mm/h, (mínimo de 3 y máximo de 101mm/h), de estos el 62% de los pacientes tuvieron valores patológicos (Tabla N. 12).

La importancia de la medición del grosor de la porción íntima de la pared de la arteria carótida común, a través de un estudio de ultrasonografía, ha sido establecida como un indicador clínicamente útil para el reconocimiento de la aterosclerosis en etapa temprana o en pacientes aparentemente sanos, por lo tanto es considerado como un biomarcador de aterosclerosis seguro, no invasor, reproducible y con una alta correlación con la afectación coronaria. (16)(17). En adultos se puede considerar que la íntima-media de la carótida común mayor de 0,82 mm tiene riesgo precoz de accidente cerebrovascular y mayor a 0.89 mm para eventos cardiovasculares, por lo que en este estudio se tomó como punto de corte 0,8mm para desarrollo de evento cardiovascular.

Según los resultados del eco carotideo, realizado en el grupo de pacientes con AR, la hiperplasia endotelial tuvo un promedio de $0,9 \pm 0,54$ mm, con un mínimo de 0,50 y máximo de 3,90, correspondiendo el 24,4% a valores <0,50mm, seguido por el 11% con valores de 1mm y el 6,7% a 0,9 y 1,50mm. En el grupo de LES, el valor promedio fue de $0,64 \pm 0,34$ mm con un máximo de 1.60, correspondiendo el 51% a pacientes con una relación íntima media de 0.5mm, seguido por el 8,9% con valores de hiperplasia de 0,8mm, esto se explica porque la hiperplasia endotelial se incrementa de acuerdo a los años de diagnóstico de la enfermedad autoinmune y por tanto la duración de inflamación (Tabla N. 13 y 14). La presencia

de placa aterosclerótica se obtuvo en el 13,3% de los pacientes con AR, mientras que no se presentó este evento en ningún paciente con LES (Grafico N. 1)

De estos factores antes mencionados, se realizó un análisis de estratificación de riesgo, tomando como gold estándar a la escala clásica de Framingham para riesgo cardiovascular.

En el grupo de AR, los pacientes con Framingham clásico moderado, alto y muy alto tuvieron 5,17 veces más probabilidades de presentar riesgo para desarrollar el evento, al igual que en los pacientes con LES con un riesgo de 4,5 veces, ambos fueron estadísticamente significativos (Tabla N.15 y 16). Por tanto, conociendo que la población del estudio fue joven, llama la atención el incremento de riesgo por escala pronóstica clásica, la misma que a pesar de no tomar en cuenta los valores de reactantes de fase aguda ya nos muestra un riesgo incrementado en esta población.

En cuanto a la escala modificada de Framingham, de la misma manera se evidenció un alto riesgo de 4,9 veces de desarrollar riesgo cardiovascular en la cohorte de AR, y de 4,5 veces en LES, en ambos grupos los resultados fueron estadísticamente significativas, lo que nos indica que esta escala puede predecir riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad autoinmune. (Tabla N. 17 y 18).

En cuanto a los reactante de fase aguda, los valores de PCR considerados como patológicos ($>1\text{mg/dl}$) no presentaron riesgo para el evento, tanto en AR (OR 0,6) como en LES (OR 0,8) siendo estadísticamente significativo. (Tabla N. 19 y 20)

Los valores mayores de 15mm/h en hombres y mayores de 20 mm/h en mujeres de VSG fueron considerados como patológicos. En el caso de la cohorte de AR, la VSG se presentó con un riesgo para desarrollar el evento de 1,53 veces, no estadísticamente significativo. Sin embargo, en la cohorte de LES no hubo asociación de riesgo (OR 0,39) (Tabla N. 21 y 22)

Se realizó un análisis de validación de pruebas que permita predecir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de AR y LES, por lo que se propuso cuantificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas diagnósticas no invasivas.

En la cohorte de AR, la escala modificada de Framingham demostró una alta capacidad para discriminar a los pacientes sanos con valores de Framingham modificados bajos o riesgo ausente con un VPN del 84,6%, su capacidad de identificar a los pacientes con enfermedad cardiovascular fue baja con un VPP del 47,4%. (Tabla N. 23). Del mismo modo se evidenció un alto VPN en el caso de la cohorte de LES del 93,1% (Tabla N. 24)

Los valores normales o bajos de PCR mostraron tener una alta capacidad predictiva de pacientes sanos o sin enfermedad cardiovascular con un VPN del 100%, (Tabla N. 25), que del mismo modo se evidencia en el grupo de LES. (Tabla N. 26). Los valores normales VSG mostraron un VPN moderadamente alto del 76,5% para la identificación de pacientes sanos, pero con un VPP bajo del 32,1% en el grupo de AR. Por otro lado, en la cohorte de LES, se observa el mismo patrón de identificación (VPP 9,7%, VPN 78,6%). (Tabla N. 27 y 28).

Finalmente, la capacidad del eco doppler para evidenciar la presencia de hiperplasia endotelial en las carótidas, considerada con un valor >0.8 , en pacientes con AR fue del 33,3% con una discriminación alta en pacientes sanos del 83,3%, lo que también se observó en el grupo de LES (VPP 6,3%, VPN 82,8%) (Tabla N. 29 y 30). La placa aterosclerótica estuvo presente en el grupo de AR, representando con un VPP del 33,3% y VPN, el 71%, sin embargo en la cohorte de LES no se mostró ningún paciente con placa aterosclerótica, con un VPN 86,7% (Tabla N. 31 y 32).

Este estudio, demostró que la enfermedad cardiovascular se encuentra presente en enfermedades autoinmunes como AR y LES, independientemente de la edad de los pacientes y de factores clásicos como el IMC, con correlación con los

valores de Framingham modificado, reactantes de fase aguda e hiperplasia endotelial.

Según la literatura, el valor de PCR se considera como factor independiente de riesgo cardiovascular, sin embargo en este estudio no se observó significancia entre PCR y eventos cardiovasculares, sin embargo esta escasa asociación que no fue estadísticamente significativo puede depender del número de muestra. De igual forma, se esperaría que el eco carotideo como herramienta no invasiva tenga un VPP más alto, sin embargo esto depende de los años de evolución de la enfermedad y otros factores ambientales que incluso pueden ser considerados como modificables.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

8.1 CONCLUSIONES:

En base a los resultados de este estudio, se concluyó que los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea y Lupus eritematoso sistémico, a pesar de ser una población joven, presentan riesgo cardiovascular significativo evaluado con escalas convencionales, durante el diagnóstico y transcurso de la enfermedad, lo que es justificado por el proceso inflamatorio crónico, siendo la escala modificada de Framingham una herramienta útil para descartar el riesgo cardiovascular, pero con una pobre capacidad pronóstica de la presencia de placa aterosclerótica. La VSG tiene mayor capacidad predictiva de riesgo de enfermedad cardiovascular, que la PCR. El eco carotideo es una herramienta no invasiva, que demostró ser útil al discriminar a pacientes sanos o con riesgo cardiovascular bajo sin hiperplasia endotelial o placa aterosclerótica.

8.2 RECOMENDACIONES:

De acuerdo a este estudio, se recomienda identificar oportunamente el riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus eritematosos sistémico, realizando pruebas diagnósticas no invasivos, durante el diagnóstico y el transcurso de la enfermedad, reduciendo de esta forma el costo relacionado con enfermedades cardiovasculares y evitando complicaciones y estancias hospitalarias prolongadas.

Considerar a la inflamación crónica como factor independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, en enfermedades autoinmunes.

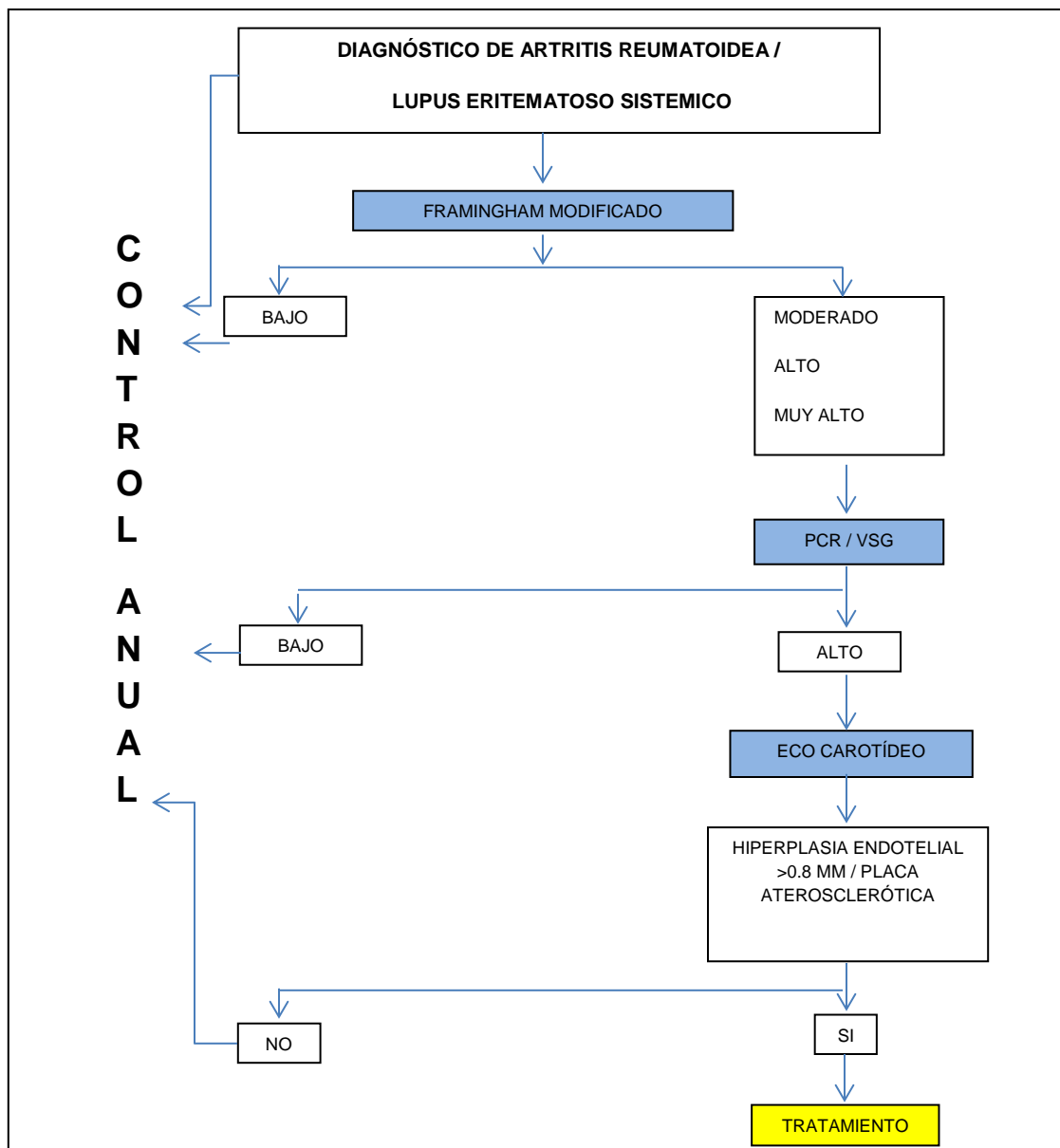
Modificar el tratamiento sistémico, siempre y cuando sea permitido el uso de medicamentos que prevengan la enfermedad cardiovascular, en AR y LES.

Proponer estudios de riesgo cardiovascular en otros pacientes con enfermedades autoinmunes.

CAPITULO IX

ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo diagnóstico para riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus eritematoso sistémico.



Elaborado por: Moreno Claudia, MD. **Fuente:** Validación de pruebas diagnósticas no invasivas para estimación clínica de riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio Comparativo de Cohortes. Hospital Eugenio Espejo – Servicio de Medicina Interna 2015.

REVISION BIBLIOGRAFICA:

1. Purcarea A, Sovaila S, Udrea G, Rezus E, Gheorghe A, Tiu C, et al. Utility of different cardiovascular disease prediction models in rheumatoid arthritis. 2014;7(4):588–94.

2. Teixeira PC, Ferber P, Vuilleumier N, Cutler P. Biomarkers for cardiovascular risk assessment in autoimmune diseases. *Proteomics - Clin Appl*. 2015;9(1-2):48–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/prca.201400125>
3. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni A a. The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(2):e0117952. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0117952>
4. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31.
5. Purcarea A, Sovaila S, Gheorghe A, Udrea G, Stoica V, Risk R. Cardiovascular disease risk scores in the current practice : which to use in rheumatoid arthritis ? 2014;7(4):461–7.
6. Wu M, Zeng F, Wang R, Seto W, Pai P, Chu P, et al. Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Curr Res*. 2013;S5:002.
7. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya Álvarez E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Semin la Fund Española Reumatol*. 2012;13(3):95–102.
8. Giraldo SP, Alonso L, Naranjo G, María G, Duque V, Escobar MR. Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. 2013;26(4):447–56.
9. Schmid M, Ceccato F, Sala JP, Paira S, Spindler A, Enrique R. ARTÍCULO ORIGINAL PREVALENCIA DE DISLIPEMIA Y RIESGO

CARDIOVASCULAR ELEVADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
Materiales y métodos Resultados. 2013;26–30.

10. Martín-Martínez M a., González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2014;44(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.002>
11. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321–9.
12. Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):260–8.
13. Gabay C, Buchs N, Dudler J, Hasler P, Gencer B, Matter C, et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis. 2015;18(4):127–33.
14. Koch AE. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(7 Suppl):5–8.
15. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–49.
16. S K V. subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis by utilizing carotid intima-media thickness as a surrogate marker. 2014;(September):379–86.
17. Yuk H Bin, Park HW, Jung IJ, Kim WH, Kim K, Yang D, et al. Analysis of Carotid Ultrasound Findings on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease during Seven-Year Follow-Up. 2015;28–37.

18. Camas H, Estad DE, Sociodemogr S, Realizadores F, Clavijo SC, Correcci Y, et al. No Title. 2012;
19. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173–82.
20. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R36.
21. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(1):11–22.
22. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):45–52.
23. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2011;17(9 Suppl B):S14–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073935>
24. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
25. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):809–17.

26. Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Ph D, Phillips JA, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. 2011;127–35.
27. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2013;5:18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3635995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Robert S Dieter, Tariq Salman, Conner O’Keefe. Atherosclerotic peripheral artery disease: Clinical Management. *PanVascular Medicine*. 2014
29. L. D. Timmie Topoleskia* and Beth Stephenb. Biomechanical Behavior of Atherosclerotic Plaque. *PanVascular Medicine*. 2014
30. Maureen McMahon, MD, MS*, Brian Skaggs, PhD. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in Lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 40 (2014) 475–495
31. Alan J. Silman, Marc C. Hochberg. Descriptive Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis*, CHAPTER 2, 15-22. 2009
32. Posalski J, Weisman M. Articular and Periarticular manifestations of Established Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis*. CHAPTER 5A, 49-61. 2009
33. Goldring M. Chondrocytes: Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis*. CHAPTER 8. 151-162. 2009
34. Huizinga T, Breedveld F. The Onset of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis*. CHAPTER 4, 41-48. 2009

- 35 Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity (review). The Cochrane library 2011.
- 36 Rekha M, Sherine E. Treating cardiovascular risk in RA requires multidisciplinary care. *Nat Rev Rheumatol*. April 1, 2014; 10 (4); 202-4
- 37 Oever I, Sattar N, Nurmohamed M. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 :954–957.
- 38 Andrade F, Darrah E, Rosen A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Ninth Edition. 2013. 804-817.
- 39 Sherine E, Symmons D. Cardiovascular Risk in Rheumatic Disease. Kelley's Textbook of Rheumatology. Ninth Edition. 2013, 505-514
- 40 Crow M. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Ninth edition 2013 1269-1282
- 41 Holmqvist M, Simard JF, Asplund K. Stroke in systemic lupus erythematosus: a metaanalysis of population-based cohort studies. *RMDOpen* 2015.
- 42 Firooz N, Albert D, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman M. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA. 2011
- 43 Erikssen G. Liestøl K, Bjørnholt J, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a

strong predictor of coronary heart disease mortality. *European Heart Journal* 2000, available online at <http://www.idealibrary.com>

- 44 Schur P, Massarotti E. *Lupus erythematosus, clinical evaluation and treatment*. Textbook Springer Science Business Media. New York. 2012. 20-31.
- 45 Schur P, Massarotti E. *Lupus erythematosus, clinical evaluation and treatment*. Textbook Springer Science Business Media. New York. 2012. 807-832.
- 46 Gaertner S, Mihaela E, Nouri S, Mirea C, Stephan D. Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality?. *Arch Cardiovasc Dis* (2015), available online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.11.007>
- 47 Poredos P, Jezovnik M. Dyslipidemia, Statins, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:897–902. Copyright 2011 by Thieme Medical Publishers, Inc, 333 Seventh Avenue, New York.
- 48 Hyun-Je K, Min-Jung K, Choong-Ki L, Young-Hoon H. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1589-1596. Available online at <http://dx.doi.org/10.3346/jkms>.
- 49 Magnus B, Hansson G. Anti-inflammatory therapies for Atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 199–211. 2015
- 50 Rincón I, Polak J, O’Leary D, Battafarano D, Erikson J, Restrepo J, Molina E, Escalante A. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* . 2015 June ; 74(6): 1118–1123

